Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und der
Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
im Zentrum für Innere Medizin am
Katharinenhospital Stuttgart
Ärztlicher Direktor: Dr. E. Streicher
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

ENTWICKLUNG DER RENALEN OSTEOPATHIE NACH NIERENTRANSPLANTATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

MICHAEL KÖBER

aus Stuttgart - Bad Cannstatt

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0058

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und der
Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
im Zentrum für Innere Medizin am
Katharinenhospital Stuttgart
Ärztlicher Direktor: Dr. E. Streicher
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

ENTWICKLUNG DER RENALEN OSTEOPATHIE NACH NIERENTRANSPLANTATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

MICHAEL KÖBER

aus Stuttgart - Bad Cannstatt

1986

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Bockhorn
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Einleitung		- 1 -
Problemstellung		- 2 -
1.	**Pathophysiologie der renalen Osteopathie**	- 3 -
1.1.	Parathormon und Parathormonwirkungen	- 3 -
1.2.	Regulativer Hyperparathyreodismus und seine Ursachen	- 4 -
1.3.	Vitamin-D-Stoffwechsel	- 6 -
1.4.	Azidose	- 9 -
1.5.	Aluminium	- 10 -
2.	**Morphologie der renalen Osteopathie**	- 12 -
2.1.	Histologische Klassifizierung	- 14 -
2.2.	Röntgenveränderungen	- 16 -
3.	**Material und Methodik**	- 21 -
3.1.	Methoden	- 21 -
3.1.1.	Biochemische Untersuchungen	- 25 -
3.1.2.	Histomorphologische Untersuchungen	- 27 -
3.1.3.	Radiologische Untersuchungen	- 30 -
3.1.4.	Statistische Auswertung	- 32 -
3.2.	Patienten	- 33 -
4.	**Ergebnisse**	- 37 -
4.1.	Transplantatfunktion	- 37 -
4.2.	Biochemische Ergebnisse	- 37 -
4.3.	Histomorphologische Ergebnisse	- 48 -
4.3.1.	Morphologische Klassifikation zum TPL-Zeitpunkt	- 48 -
4.3.2.	Morphologische Klassifikation 12 Monate nach Nierentransplantation	- 52 -
4.4.	Radiologische Ergebnisse	- 59 -
4.5.	Klinische Symptome der renalen Osteopathie	- 63 -
5.	**Diskussion**	- 65 -
5.1.	Renaler regulativer Hyperparathyreoidismus	- 65 -
5.2.	Calcium- und Phosphatstoffwechsel	- 67 -
5.3.	Hämatopoese und Serumproteine	- 68 -
5.4.	Renale Osteopathie	- 69 -
5.4.1.	Renale Osteopathie vor Nierentransplantation	- 69 -
5.4.2.	Renale Osteopathie nach Nierentransplantation	- 70 -
5.5.	Osteopenie	- 71 -
5.6.	Röntgenveränderungen	- 74 -
5.7.	Klinische Symptome	- 75 -
5.8.	Schlußfolgerungen	- 76 -
6.	**Zusammenfassung**	- 77 -
	Literaturverzeichnis	- 81 -

EINLEITUNG

Die unter dem Oberbegriff der renalen Osteopathie zusammengefaßten heterogenen Störungen des Knochenstoffwechsels stellen in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz ein seit langem bekanntes Problem dar (91,117). Histologische Knochenveränderungen sind im Terminalstadium der Niereninsuffizienz nahezu immer nachweisbar (42,53,55,81,86,110,148,151). Mit der Wiederherstellung der Nierenfunktion nach erfolgreicher Nierentransplantation ist eine kausale Therapiemöglichkeit gegeben, die eine rasche Rückbildung der Knochenveränderungen erwarten läßt.

Die Häufigkeit von Knochenerkrankungen auch nach erfolgreicher Transplantation ist daher überraschend. Berichte über aseptische Knochennekrosen (17,20,64,65,90,111,112,123,125), pathologische Frakturen (65,90,112,123), Osteopenie (64,65,90,111) und Hypercalcämie (2,29,30,31,38,39,63,64,66,68,85,105,107,124,128,158) bei nierentransplantierten Patienten weisen deutlich auf weiterbestehende Störungen des Knochenstoffwechsels hin. Die physische und soziale Rehabilitation der betroffenen Patienten ist oft erheblich beeinträchtigt.

Eine pathophysiologisch begründbare präventive und kurative Therapie erfordert zunächst die Beantwortung einer Reihe von Fragen, die den Verlauf der renalen Osteopathie nach Nierentransplantation betreffen.

Nach Restitution der renalen Funktion durch die Nierentransplantation ist die weitere Entwicklung der renalen Osteopathie zunächst von den zum Transplantationszeitpunkt bestehenden Veränderungen abhängig (136). Im weiteren Verlauf wird der Knochenstoffwechsel im wesentlichen durch die Transplantatfunktion, die immunsuppressive Therapie (vor allem mit Steroiden) und auch die supportive Therapie (zum Beispiel Phosphatdepletion durch Antacida) beeinflußt.

PROBLEMSTELLUNG

Trotz einer Vielzahl von Mitteilungen über den langjährigen Verlauf des Calciumstoffwechsels, der Osteopathie und des Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation (2,31,38,39,63,64,68,85, 105,123,124,128,158) ist es seither nicht gelungen, die prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung von Knochenerkrankungen nach Nierentransplantation ausreichend zu definieren.

Uns schien es daher zunächst wichtig, durch eine Beschreibung der biochemischen, röntgenologischen und vor allem auch histomorphologischen Knochensituation exakt zum Zeitpunkt der Transplantation und eine Nachuntersuchung dieser Daten nach einem Jahr mehr Einblick in den Verlauf der renalen Osteopathie zu gewinnen. Mit zunehmenden Erkenntnissen über Rückbildung oder Fortbestehen der renalen Osteopathie nach Transplantation war zu hoffen, die Risikogruppen für die Entwicklung ernsthafter Knochenkomplikationen zu erkennen, um sie einer sorgfältigen Überwachung und einer präventiven Therapie zuzuführen.

1. Pathophysiologie der renalen Osteopathie

1.1. Parathormon und Parathormonwirkungen

Parathormon (PTH) wird im endoplasmatischen Retikulum der Nebenschilddrüsenzelle gebildet und besteht in seiner sezernierten Form aus 84 Aminosäuren. Das N-terminale Ende (Position 1 - 34) dieses Peptidhormons enthält alle für die biologischen Wirkungen auf den Calcium- und Phosphatmetabolismus notwendigen Strukturelemente (149). Das C-terminale Ende (Position 35 - 84) ist vermutlich biologisch inert (146). Eventuell kommt ihm eine Bedeutung in der Verlängerung der Halbwertszeit des Hormons und Wirkungen außerhalb der Calciumhomöostase zu (149).

Die wesentliche Funktion des Parathormons liegt in der Aufrechterhaltung der Konzentration des ionisierten Calciums im Extrazellulärraum. Die Interaktion des Parathormon mit hormonspezifischen Rezeptoren an der Zelloberfläche initiiert eine Kaskade intrazellulärer Vorgänge: Synthese von cAMP, Phosphorylierung von spezifischen intrazellulären Proteinen durch Parathormon-aktivierte Kinasen, intrazellulären Calciumeinstrom und Aktivierung intrazellulärer Enzyme mit einer Reihe von direkten oder indirekten metabolischen Auswirkungen (149).

Am K n o c h e n führt ein Anstieg des Parathormons zur Freisetzung von Calcium und Phosphat aus Apatit. Parathormon fördert die Knochenresorption durch osteozytische Osteolyse (11). Obwohl die Resorptionsleistung der einzelnen Osteoklasten vermindert ist, steigt die Gesamtresorptionsrate durch die vermehrte Zahl der Osteoklasten an. Die exzessive Osteoblastenstimulierung führt zur Ablagerung von ungeordnet strukturiertem Kollagen (140).

Für die adäquate Reaktion von Osteozyten und Osteoklasten auf physiologische Änderungen des Parathormonspiegels ist die Anwesenheit von Vitamin D erforderlich (133).

An der N i e r e fördert Parathormon die Phosphaturie durch Ver-

minderung der tubulären Reabsorption von Phosphat (50,176). Die tubuläre Gesamtreabsorption von Calcium wird durch Parathormon gesteigert, durch die Erhöhung der "filtered load" nimmt jedoch die Calciumgesamtausscheidung zu (50).

Parathormon stimuliert die renale Synthese von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D (46). Die Zunahme der intestinalen Calciumabsorption ist vermutlich Folge der gesteigerten Vitamin-D-Synthese und kein direkter Parathormoneffekt (62).

Die Rolle des Parathormons bzw. von Parathormonfragmenten als mögliches urämisches Toxin ist noch Gegenstand der Diskussion. Inhibitorische Effekte auf die Erythropoese (109) und Interaktionen mit Herzmuskelzellen (10) scheinen mit dem erhöhten Calciumeinstrom in die Zellen zusammenzuhängen und besonders bei den in der Urämie vorkommenden hohen Parathormonserumspiegeln von Bedeutung (149).

1.2. Regulativer Hyperparathyreoidismus und seine Ursachen

Eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen ist bei allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachweisbar (117,134). Der Hypokalzämie, wie sie bereits bei initialer Niereninsuffizienz nachweisbar ist (60), kommt dabei eine Schlüsselrolle für die Biosynthese und Freisetzung von Parathormon zu (144). Die "trade off"-Hypothese von Bricker und Slatopolsky (19,162), nach der die Tendenz zur Phosphatretention bei chronischer Niereninsuffizienz über eine Senkung des ionisierten Calciums zu einem reaktiven Anstieg des Serumparathormon und damit zum sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) führt, blieb nicht unwidersprochen.

Massry und Mitarbeiter (102) fanden bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz sowohl niedere Calcium-, als auch niedere Phosphatspiegel und konnten eine ossäre Resistenz gegenüber der kalzämischen Wirkung von Parathormon nachweisen. Sie folgerten daraus, daß der HPT eine adaptive Sekretionssteigerung zur Kompensation der verminderten peripheren Wirksamkeit darstellt (93).

Llach und Mitarbeiter (94) konnten durch Infusionen mit dem Calciumkomplexbildner EDTA bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz einen steileren Abfall des nichtchelierten Calcium und einen verzögerten Wiederanstieg des Calciumspiegels feststellen. Die bereits basal erhöhten cAMP-Spiegel stiegen jedoch auf die Infusion von EDTA und die damit verbundene Freisetzung von Parathormon adäquat an. Daraus ist zu folgern, daß zwar am Skelett, bemerkenswerterweise jedoch nicht an der Niere, eine Parathormonresistenz besteht (145).

Die zunächst von verschiedenen Autoren für die Parathormonresistenz angeschuldigten Faktoren wie Hyperphosphatämie (131), Osteoidvermehrung im Skelett (166) und Retention urämischer Toxine (102) konnten zum Teil eindeutig wiederlegt werden.

Noch nicht genügend belegt erscheinen Hypothesen wie Störungen der Hormon-Rezeptor-Interaktion und Störungen hormonsensitiver Adenylatzyklasesysteme (145).

Am ehesten scheint dem Ausfall aktiver Vitamin D-Metabolite entscheidende Bedeutung zuzukommen (144). Massry (102) konnte beim anephrischen Hund durch Zufuhr von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D die kalzämische Wirkung von Parathormon zumindest teilweise wiederherstellen.

Bei Niereninsuffizienz ist jedoch nicht nur die Wirkung, sondern auch der periphere Abbau von Parathormon gestört (99). Das Parathormon-Polypeptid-Molekül wird zum Teil in der Leber gespalten, vor allem für die carboxyterminalen Fragmente findet jedoch der Abbau in der Niere statt (146). Die Kumulation vorwiegend C-terminaler Fragmente hat zur Folge, daß radioimmunologisch gemessene Parathormon-Spiegel, insbesondere C-terminaler Assays, überhöhte Werte zeigen, die nicht der biologischen Parathormonaktivität entsprechen (3). Die Beobachtung von Malluche und Mitarbeitern (96), daß nach Normalisierung der Serum-Calciumspiegel weiterhin eine erhöhte iPTH-Aktivität mit fibroosteoklastischen Veränderungen am Skelett nachweisbar war, ließ an eine calciumabhängige Regulation der Parathormonsekretion denken. Beobachtungen über eine inverse Beziehung zwischen iPTH und Vitamin-D-Metaboliten (113,173) sind noch nicht hinreichend gesichert. H_2-

histaminerge und $ß_2$-adrenerge Mechanismen wurden für den - vom Serumcalcium unabhängigen - Abfall des Parathormon nach Gabe des H_2-Histamin-Antagonisten Cimetidin (59,77) bzw. nach ß-Blocker-Therapie mit Propranolol (27) diskutiert. Inadäquat niedere Serum-PTH-Spiegel bei niereninsuffizienten Patienten mit Hypomagnesämie, sowie der rasche PTH-Anstieg nach Magnesiuminfusionen sprechen für eine Beeinflußung der PTH-Sekretion durch Magnesium (61,108).

Aus der Beobachtung, daß nach Nierentransplantation bei einigen Patienten trotz Hypercalcämie ein Hyperparathyreoidismus mit ausgeprägter Ostitis fibrosa besteht, schlossen McIntosh und Mitarbeiter (105) auf eine Autonomie der Parathyroidea im Sinne eines tertiären Hyperparathyreoidismus. Die Parathyroideazelle soll dabei eine Refraktärität gegenüber der sekretionshemmenden Wirkung niederer Serum-Calcium-Spiegel aufweisen. Nach neueren Beobachtungen von Parfitt (120) und McCarron und Mitarbeitern (104) bei nierentransplantierten Patienten ist jedoch die Sensitivität der Parathyroidea gegenüber Schwankungen des Serum-Calcium-Spiegels auch bei hyperplastischen Nebenschilddrüsen gut erhalten. Die erhöhte PTH-Sekretion soll dabei aus einer gesteigerten Basalsekretion bei vermehrter Zellzahl und einem "set point error", also einer Sollwertverstellung, wie sie Habener an isolierten Parathyroideazellen bei Patienten mit primärer Parathyroideahyperplasie nachweisen konnte (67,120), resultieren.

1.3. Vitamin D-Stoffwechsel

Das mit der Nahrung zugeführte oder in der Haut unter UV-Exposition aus 7-Dehydrocholesterin gebildete Vitamin D_3 (Cholecalciferol) wird zunächst in der Leber durch eine mikrosomale 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-Vit.D) hydroxyliert (83). 25-OH-Vit.D stellt die wesentliche Transportform des Vitamin D_3 dar (5). Die 25-Hydroxylierung unterliegt einer Produkthemmung, eine lineare Beziehung zwischen der verabreichten Menge Vitamin D_3 und den 25-OH-D-Spiegeln im Serum konnte nicht gefunden werden (9).

In der Niere, und zwar in den Mitochondrien der proximalen Tubulusepithelien (22), wird 25-OH-D an Position 1-alpha zum 1,25-$(OH)_2$-

Vit.D., dem biologisch aktivsten Vitamin D-Metaboliten, hydroxyliert (21,83). Die Aktivität der renalen 1-alpha-Hydroxylase unterliegt einer komplizierten Rückkopplungskontrolle (143) und wird durch Calciummangel, Phosphatmangel, sowie durch die Hormone PTH, STH, Prolactin, Insulin und Östrogene stimuliert (146). In einem alternativen Stoffwechselschritt kann in der Niere der Vitamin D-Metabolit 24,25-$(OH)_2$-Vitamin D gebildet werden (47), über dessen biologische Bedeutung noch Unklarheit besteht. Die 24-Hydroxylase wird bei hohen 1,25-$(OH)_2$-D Konzentrationen stimuliert, so daß auch auf Nierenebene ein Schutz vor Vitamin D-Intoxikation besteht (83).

Nach neueren Untersuchungen ist die 1-alpha-Hydroxylase jedoch nicht nur in der Niere, sondern auch in der Placenta (169), in Knochenzellen (74,172) und vermutlich auch in der intestinalen Mucosa und alveolären Makrophagen (1) nachweisbar. Auch die bei anephrischen Patienten gefundenen niederen 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Spiegel (88) sprechen für die Existenz extrarenaler 1-alpha-Hydroxylasesysteme.

Die hauptsächlichen Zielorgane des aktiven Vitamin D-Metaboliten 1,25 -$(OH)_2$-Vitamin D sind Darm, Skelett, Niere und Parathyroidea. Ähnlich wie bei anderen Steroidhormonen erfolgt die Wirkung über die Bindung an einen Rezeptor im Zytoplasma und Zellkern der Zielorgane, wobei Transskriptionsvorgänge über eine messenger-RNS zur Bildung von spezifischen Proteinen führen (48).

Im Dünndarm erhöht Vitamin D bei gleichzeitiger Stimulation des kalziumbindenden Proteins die aktive Calcium - (70,171) und auch Phosphatresorption (32).

An der Niere fördern Vitamin D und seine Metabolite die tubuläre Calcium- und Phosphatreabsorption (129,130). Die nach Steigerung der intestinalen Calciumabsorption durch 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D zu beobachtende Hyperkalziurie ist nach 24,25-$(OH)_2$-Vit.D nicht zu beobachten (82) - ein Effekt, der für eine gewichtige Rolle des 24,25-$(OH)_2$-Vit.D in Hinblick auf eine positive Calciumbilanz spricht (153).

Am Skelett stimuliert 1,25-$(OH)_2$-Vit. D in vitro die Knochenresorption (132,168). Die kalzämische Wirkung von PTH wird gefördert (103). Die PTH-Stimulation der osteozytischen Osteolyse und der Osteoklasten erfordert die Anwesenheit von Vitamin D (133). Bei der Mineralisation des Osteoids ist die Vitamin D-Wirkung nocht nicht befriedigend geklärt. Bei niereninsuffizienten Patienten findet man häufig, ebenso wie bei langdauerndem Vitamin D-Mangel, eine Osteomalazie, also eine erhöhte Osteoidbildung und Verminderung der Mineralisationsfront im spongiösen Knochen (164). Der Ausfall des renalen Vitamin D-Metaboliten 1,25-$(OH)_2$-D scheint jedoch nicht ursächlich oder zumindest nicht allein verantwortlich für das Auftreten einer Osteomalazie, da bei Osteomalazie keineswegs immer erniedrigte 1,25-$(OH)_2$-D-Spiegel gefunden werden (52) und bei anephrischen Patienten, die ja einen absoluten 1,25-$(OH)_2$-D-Mangel aufweisen, nicht obligat eine Osteomalazie vorliegt (12). Die Untersuchungen von Kanis (82) und Bordier (13) sprechen für eine Rolle von 24,25-$(OH)_2$-D bei der Entstehung der Osteomalazie. Im Widerspruch dazu fand Peacock (121) eine volle antirachitische Wirksamkeit von 1,25-$(OH)_2$-D bei Patienten mit Osteomalazie in Folge von Vitamin D-Mangel; allerdings sprachen Patienten mit urämiebedingter Osteomalazie weniger gut auf die Therapie mit 1,25-$(OH)_2$-D an.

Eine eindeutige Beziehung zu den Serumspiegeln der bekannten Vitamin D-Metaboliten kann also nicht hergestellt werden. Vermutlich spielen Wechselwirkungen zwischen Vitamin D-Metaboliten und PTH für das Auftreten der Osteomalazie bei Urämie eine wichtige Rolle, da sich bei urämischen Patienten mit Osteomalazie wesentlich niedrigere Serum-PTH-Spiegel als bei Patienten mit renaler Ostitis fibrosa fanden (159).

Nach Ritz (143) kann sich eine Osteomalazie als Mineralisationsblock mit ruhender osteoblastärer Aktivität nur bei erniedrigten PTH-Spiegeln und damit reduziertem Skelett - "turn over" ausbilden. Bei steigendem Skelett- "turn over" unter PTH-Einfluß tritt Faserosteoid auf, welches auch in Abwesenheit von Vitamin D mineralisieren kann.

Eine unmittelbare Beeinflussung der PTH-Sekretion durch Vitamin D-

Metaboliten war zunächst umstritten. Während Shen und Mitarbeiter (159) eine direkte Hemmung der PTH-Sekretion der Parathyroidea durch 1,25 -$(OH)_2$-Vitamin D fanden, konnten andere Autoren (160) keinerlei Einfluß von Vitamin D-Metaboliten auf die PTH-Sekretion in vivo und in vitro feststellen. Neuere Studien von Slatopolsky und Mitarbeitern konnten jedoch eindeutig eine Calcium-unabhängige Suppression der PTH-Sekretion durch i.v.- Zufuhr von 1,25 -$(OH)_2$-Vitamin D nachweisen (163).

Aus der Senkung der PTH-Sekretion durch 24,25-$(OH)_2$-D an der perfundierten Parathyroidea des Hundes schlossen Canterbury und Mitarbeiter (26) auf einen geschlossenen Regelkreis: die durch Hypocalcämie gesteigerte PTH-Sekretion führt zu einer vermehrten renalen Bildung von 1,25-$(OH)_2$-D. 1,25 -$(OH)_2$-D hemmt die 1-alpha-Hydroxylase, alternativ kommt es zu einer vermehrten Bildung von 24,25-$(OH)_2$-D. Der erhöhte 24,25-$(OH)_2$-D-Spiegel signalisiert eine ausreichende Auffüllung des Calciumbestandes und hemmt die weitere PTH-Sekretion.

1.4. Azidose

Bei der Pathogenese der renalen Osteopathie kommt der urämischen Azidose nur eine untergeordnete Bedeutung zu, die von den Einflüssen des Vitamin D und des Parathormonstoffwechsels weit übertroffen wird (35,135,139). Bei systemischer Azidose wird die tubuläre Calciumreabsorption vermindert (89). Barzel und Jowsey (7) fanden im Tierversuch eine Zunahme der Knochenresorption durch Ammoniumchlorid-induzierte Azidose.

Die Verminderung der extrazellulären H^+-Ionenkonzentration bei der Freisetzung von Calcium und Phosphat aus Hydroxylapatit (84) und die bei chronischer Niereninsuffizienz erniedrigte Knochenbicarbonatkonzentration (122) sprechen für eine Pufferfunktion des Knochenmineralstoffwechsels. Daraus resultiert ein Calciumverlust des Skeletts (18) und damit möglicherweise die Entwicklung einer Osteoporose. Auch nach Massry und Mitarbeitern (101) trägt die Azidose zu einer negativen Calciumbilanz und damit zur Entwicklung einer Osteo-

porose bei. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (35,139) wird jedoch eine dominierende Rolle der Azidose in der Pathogenese der urämischen Osteopathie verneint.

1.5. Aluminium

Aluminium scheint eine wesentliche ätiologische Bedeutung bei der Entstehung der Vitamin D-resistenden Osteomalazie bei Hämodialysepatienten zu haben (51,57,76,116). Aluminiumablagerungen lassen sich histochemisch in der Mineralisationsfront des osteomalazischen Knochens nachweisen (16,37,45). Zwischen dem Osteoidvolumen und dem Aluminiumgehalt des Knochens besteht eine positive Korrelation (37, 72,98). Im Tierexperiment konnten Ellis und Mitarbeiter (57) eine Osteomalazie durch intraperitoneale Verabreichung von Aluminium auslösen.

Malluche und Mitarbeiter (97) fanden bei 44 % ihrer Langzeitdialysepatienten Aluminiumansammlungen im Knochen. Als Ursache der Aluminiumintoxikation des urämischen Patienten wird die intestinale Resorption bei der Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern angesehen, zum Teil auch die Aluminiumkontamination des Dialysats (49,57,73,157,161,174).

Die Einlagerung von Aluminium in das Knochengewebe bei renaler Osteopathie hat einen negativen Einfluß auf die Mineralisation und den Knochenumbau, der genaue pathogenetische Mechanismus ist jedoch noch unklar (45). Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wird gehemmt (45). Ob die beobachtete Suppression von Parathormon durch Aluminium durch Akkumulation von Aluminium auf der Spongiosaoberfläche (116) oder durch Einlagerung von Aluminium im Parathyroideagewebe hervorgerufen wird (25), bleibt offen.

Für eine Wechselwirkung von Parathormon und Aluminium am urämischen Knochen spricht die Beobachtung, daß bei Patienten mit reduziertem Knochenumbau durch verminderte PTH-Sekretion intensive Aluminiumablagerungen in den Osteoidsäumen nachweisbar sind, während bei Patienten mit erhaltenem Knochenumbau meist nur geringe Aluminium-

ablagerungen bestehen (45).

Bei ausgeprägtem sekundärem Hyperparathyreoidismus und nur geringer Mineralisationsstörung können auch nach jahrelanger Therapie mit Phosphatbindern Aluminiumablagerungen im Knochen fehlen (45). Dies spricht für eine antiosteomalazische Wirkung des Parathormons (51).

Bei extrem niederem Knochenumbau führen hohe Aluminiumkonzentrationen in der Mineralisationsfront zu einer Reduktion des Spongiosaumbaus und damit zu einer Abnahme des mineralisierten, also tragfähigen Knochens (45). Das Auftreten von Spontanfrakturen bei Aluminium-induzierter Osteomalazie (54,73,126,127,161,175) wird daher verständlich.

Da auch eine renale Osteopathie mit ausgeprägter Osteoidose sowie geringem sekundärem Hyperparathyreoidismus ohne pathologische Aluminiumablagerungen beobachtet wird, können Aluminiumeinlagerungen in das Knochengewebe nicht die alleinige Ursache für die Entstehung der Osteomalazie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sein. Auch besteht keine Korrelation zwischen Serumaluminiumspiegeln und dem im Knochen nachweisbaren Aluminium (45), jedoch eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Serum-Aluminium-Spiegel und der eingenommenen Aluminiumhydroxyddosis (157). Eine erhaltende Umbauaktivität des Knochengewebes zum Zeitpunkt der Aluminiumkontamination scheint vor einer toxischen Akkumulation im Knochengewebe zu schützen (45).

2. Morphologie der renalen Osteopathie

Beim chronisch niereninsuffizienten Patienten manifestieren sich die Folgen des gestörten Calcium - und Phosphatstoffwechsels am Skelett in Form der renalen Osteopathie. Dabei kann sich ein komplexes Mischbild aus Ostitis fibrosa, Osteomalazie, Osteopenie und Osteosklerose ergeben, eine der genannten Komponenten überwiegen oder isoliert vorkommen (44,146).

Ostitis fibrosa

Bei der Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz ist die Ostitis fibrosa die vorwiegende histologische Komponente der renalen Osteopathie (55). Sie ist der Ausdruck eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Unter dem Einfluß des Parathormons ist die osteoklastäre Resorption gesteigert, mikroskopisch finden sich tiefe Howship'sche Lakunen, die große, mehrkernige Osteoklasten enthalten (43). Die durch Parathormon stimulierten Osteoblasten produzieren ungeordnet strukturiertes Kollagen (140). Entlang des Endostes führt dies zu einer Faservermehrung (Endostfibrose), in der Knochenmatrix zum Auftreten von unterminerализiertem Faserknochen (woven bone) als Ausdruck eines überstürzten Knochenanbaues (43,146).

Osteomalazie

Die urämische Osteomalazie ist histologisch durch einen Defekt der primären Mineralisation von Osteoid gekennzeichnet (146). Dadurch kommt es zum Auftreten zahlreicher, verbreiterter osteoider Säume mit ruhender osteoblastärer Aktivität (146). Histologisch finden sich daher bei der urämischen Osteomalazie eine Osteoidvermehrung, eine verminderte osteoblastäre Aktivität und eine reduzierte oder fehlende Mineralisationsfront (55).

Durch diese Kriterien lässt sich die urämische Osteomalazie gegenüber der Osteoidose bei anderen Krankheitsbildern wie dem Morbus Paget, dem Hyperthyreoidismus, einer Frakturheilung oder dem Hyperpara-

thyreoidismus abgrenzen.

Der bei Osteomalazie verminderte Knochenumsatz kann am besten mit histodynamischen Methoden (Tetracyclin-Doppelmarkierung) beurteilt werden (44,146).

Die Ursache der Osteomalazie bei Niereninsuffizienz ist noch unklar. Es scheint eine komplexe Vitamin D - Stoffwechselstörung vorzuliegen, wobei der Ausfall des renalen Vitamin D-Metaboliten 1,25 -$(OH)_2$-Vitamin D nicht als entscheidend angesehen werden kann (146). Dafür sprechen die Beobachtungen von Bordier und Mitarbeitern, daß bei anephrischen Patienten nicht immer eine Osteomalazie auftritt (12) und auch bei Vitamin D-Mangel-Osteomalazie normale 1,25 -$(OH)_2$-Vitamin D-Spiegel gefunden wurden (13). Neben dem Fehlen alternativer Vitamin D-Metaboliten, wie z.B. 24,25-$(OH)_2$-Vitamin D (82) werden auch erniedrigte Parathormonspiegel als Zusatzbedingung für das Auftreten einer Osteomalazie bei Niereninsuffizienz diskutiert (159).

Während die Osteomalazie im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz in der Regel gut auf eine Therapie mit Vitamin D oder Vitamin D-Metaboliten anspricht (23,142), zeigt die Osteomalazie bei Dialysepatienten nach Gabe von Vitamin D-Metaboliten häufig keine wesentliche Besserung (34). Da zumindest bei einem Teil der Dialysepatienten mit Osteomalazie hohe Aluminiumkonzentrationen im Skelett nachgewiesen wurden, ist auch eine toxisch bedingte Knochenstoffwechselstörung anzunehmen (175).

Osteopenie

Eine quantitative Reduktion der Knochenmasse bei der renalen Osteopathie wird als Osteopenie bezeichnet. Dabei handelt es sich um einen Verlust des kortikalen und auch des spongiösen Knochens (146). Eine Osteoporose mit reduziertem Knochenumbau liegt nach histologischen Kriterien dabei nicht vor, da sowohl das Osteoid vermehrt ist als auch eine unterschiedlich ausgeprägte Fibroosteoklasie besteht (44).

Eine Osteopenie tritt dann auf, wenn das Gleichgewicht zwischen

Knochenresorption und Knochenanbau zugunsten der Resorption verschoben ist (133). Nach Delling (44) ist die Reduktion der Osteoblasten der wesentliche Faktor für den Verlust an Knochenmasse. Während bei nicht dialysierten Patienten nur selten eine Osteopenie beobachtet wird, tritt bei Hämodialysepatienten an einigen Zentren häufiger eine Osteopenie auf. Klinisch werden dabei vermehrt Knochenschmerzen und Frakturen beobachtet (119). Von entscheidender Bedeutung scheint dabei eine chronisch negative Calciumbilanz durch zu niedriges Dialysat-Calcium zu sein (119,152).

Osteosklerose

In allen Stadien der Niereninsuffizienz kann eine Vermehrung der Skelettmasse sowohl durch periostale Knochenneubildung (106) als auch durch vermehrte Bildung spongiösen Knochens auftreten (6,141,165). Diese Veränderungen sind auf die erhöhte Parathormonaktivität zurückzuführen (165). Da jedoch bei Patienten mit primärem HPT keine vermehrte Osteosklerose gefunden wird, scheint auch die durch die Niereninsuffizienz bedingte Hyperphosphatämie ein wesentlicher Faktor zu sein (40). Hyperphosphatämie beschleunigt die Umwandlung von Osteoklasten in Osteoblasten und erhöht die osteoblastäre Aktivität (40). Die Akkumulation von Osteoid, welches bei Hyperphosphatämie rascher mineralisiert (40), führt ebenfalls zur Vermehrung der Skelettmasse und damit zur Osteosklerose.

2.1. Histologische Klassifizierung

In der von Delling 1975 vorgenommenen und inzwischen allgemein anerkannten morphologischen Klassifikation der renalen Osteopathie (43) werden drei Typen unterschieden. Grundlage der Einteilung sind die drei Hauptphänomene der renalen Osteopathie: Vorliegen einer Osteoidose oder/und einer Fibroosteoklasie; die Zellzahl (Osteoblasten) als indirekter Parameter des Knochenumbaus; Beurteilung der Knochenmasse (Osteopenie/Osteosklerose).

T y p I zeigt eine alleinige osteoklastäre Resorption ohne Zeichen einer Mineralisationsstörung (Osteoidose).

Typ II ist durch eine alleinige Osteoidvermehrung (Mineralisationsstörung) gekennzeichnet.

Typ III, die typische renale Osteopathie, weist eine Osteoidvermehrung und zusätzlich eine gesteigerte osteoklastäre Resorption auf.

Als Zusatzparameter wird der Knochenumsatz (Oberflächenausdehnung der Osteoblasten) erfaßt: Reduktion der Osteoblasten (a), normale oder nur gering über die Norm erhöhte Oberflächenausdehnung (b) bzw. erhebliche Zunahme (c).

Die Reduktion der Knochenmasse (Osteopenie) wird durch ein negatives (-), die Zunahme (Osteosklerose) durch ein positives (+) Vorzeichen erfaßt.

Im Krankengut von Delling wiesen von 848 Beckenkammbiopsien hämodialysierter Patienten 69 % eine Kombination von osteoklastärer Resorption und Mineralistationsstörung auf (Typ III), während nur 2 % eine reine osteoklastäre Resorption (Typ I) und 29 % eine alleinige Osteoidose (Typ II) zeigten (139).

Morphologische Klassifikation der renalen Osteopathie (nach Delling 1975)

Typ I	Fibroosteoklasie, keine Osteoidose
Typ II	Osteoidose (Oberflächenosteoidose, Oberflächen- und Volumenosteoidose)
Typ III	Kombination von Fibroosteoklasie und Osteoidose
Knochenumsatz	a) vermindert
	b) normal - gering erhöht
	c) extrem erhöht
Knochenmasse	- Osteopenie
	+ Osteosklerose

2.2. Röntgenveränderungen

Die pathologischen Knochenumbauprozesse bei der renalen Osteopathie (Tabelle I) führen mit zunehmender Dauer zu röntgenologisch erkennbaren Skelettveränderungen (Tabelle II) (15,137,140,146).

In erster Linie finden sich dabei - wie beim primären HPT - Zeichen der Fibroosteoklasie. Die Erweiterung der Havers'schen Kanäle führt zur Längsstreifung bzw. Lamellierung der Kortikalis. Durch endostale Arrosion und fortschreitende Spongiosierung erscheint die Kortikalis unscharf begrenzt und verschmächtigt. Am Handskelett sind diese resorptiven Vorgänge am deutlichsten zu erkennen (140). An den

Röhrenknochen des Handskeletts zeigen sich subperiostale Resorptionszonen, bevorzugt an der Radialseite der Mittelphalanx des zweiten Fingers , an der Ulnarseite der Grundphalanx des zweiten Fingers und an der Ulnarseite der Grundphalanx des Daumens (140). Akroosteolysen an den Endphalangen der Finger sind ebenfalls Folgen subperiostaler Resorptionen. Durch subchondrale Knochenresorption tritt eine Pseudoerweiterung der Akromioklavikulargelenke auf. Dabei wird die Kortikalis vollständig aufgelöst, das laterale Claviculaende erscheint wie ausgefranst (140). Ähnliche Vorgänge sind an weiteren Syndesmosen, z.B. an der Schambeinfuge zu beobachten. Diese Prädilektionsstellen des Kortikalisabbaus sind durch die dort erhöhte mechanische Belastung zu erklären (140).

Resorptionsvorgänge und die Vermehrung undermineralisierten Osteoids führen zu einer aufgelockerten Struktur der Spongiosa, die wabig und verwaschen erscheint. Durch den Ersatz der Trabekelstruktur durch Faserknochen entwickeln sich kleine pseudozystische Aufhellungen (15). Nach Mineralisation des Faserknochens ist auch röntgenologisch eine Sklerosierung zu erkennen. Die vermehrte Sklerosierung lässt sich am besten an Röntgenbildern der Wirbelsäule und des Schädels erkennen. Die grund- und deckplattennahe Spongiosaverdichtung imponiert als Dreischichtung der Wirbelkörper ("rugger-jersey-spine" oder "sandwich-Wirbel") (137). Am Schädel bewirkt das Nebeneinander von Aufhellungs- und Verdichtungsherden das Bild des "pepper-spot-skull", bei längerdauernder Erkrankung entsteht allmählich eine diffuse Strukturverdichtung, die Schädelkalotte erhält ein milchglasartiges Aussehen ("ground-glass-appearence") (15,140,146).

Die osteomalazische Komponente der renalen Osteopathie ist infolge der angelagerten Osteoidsäume röntgenologisch durch eine verwaschene Struktur- und Konturzeichnung und Dichteabnahme des gesamten Skeletts gekennzeichnet. Typisch sind die sogenannten Looser'schen Umbauzonen, bandartige Aufhellungslinien an mechanisch stark beanspruchten Skelettabschnitten, die senkrecht zur Periostoberfläche verlaufen (137, 146). Prädilektionsstellen dieser umschriebenen Osteoidansammlungen sind die Schambeinäste, Femurhals, Rippen, Metatarsalia, Tibia, Fibula, Ulna und Radius (137). Infolge der verminderten statischen

Belastbarkeit kann es zu pathologischen Frakturen kommen. Bei multiplem, symmetrischem Auftreten entsteht das sogenannte Milkman-Syndrom (137).

Seltenere Befunde bei reaktivem Hyperparathyreoidismus sind periostale Knochenneubildungen (14) und Pseudozystenbildung (braune Tumoren), die vorwiegend in den Meta- und Diaphysen der Röhrenknochen lokalisiert sind (137).

Extraossale Verkalkungen werden vor allem bei Patienten mit ausgeprägter Hyperphosphatämie und fortgeschrittenem HPT beobachtet (118). Sie finden sich hier wesentlich häufiger als beim primären HPT, insbesondere bei länger dauernder Hämodialyse (137). Neben periartikulären und intraartikulären Verkalkungen treten diffuse Verkalkungen der Media muskulärer Arterien (Mönckeberg-Typ) ohne Einengung des Gefäßlumens auf, die von atherosklerotischen Intimaverkalkungen abzugrenzen sind (146). Viszerale Verkalkungen sind röntgenologisch seltener nachzuweisen (15,137).

Die bei niereninsuffizienten Patienten in den einzelnen Skelettregionen erkennbaren Veränderungen sind in Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle I.

Knochenumbauprozesse bei renaler Osteopathie (nach Bosniakovic et.al. 1983)

---

1. Verschmälerung und Lamellierung der Schaftkompakta

2. Wollige Auflockerung der spongiösen Knochenstruktur

2. Subperiostale und subchondrale Demineralisations- und Resorptionsprozesse

4. Akroosteolysen

5. Osteomalazie mit Looserschen Umbauzonen

6. Hyperostose

7. Periostale Knochenneubildungen

8. Pseudozysten

9. Deformierende Gelenkveränderungen

10. Chondrokalzinose (selten)

11. Periartikuläre Verkalkungen und Gefäßverkalkungen

Tabelle II.

Typische Skelettveränderungen bei niereninsuffizienten Patienten
(nach Ritz et. al. 1975)

Schädel	Grobporige Knochenatrophie (pepper spot skull) Mattglasphänomen (ground glass appearance)
Schulter	Pseudoerweiterung des Akromioklavikulargelenks (Akroosteolyse des lateralen Schlüsselbeingelenks)
Hand	Subperiostale Resorptionszonen (Radialseite Mittelphalanx II)
	Längsstreifung der Kortikalis
	Kompaktverschmächtigung und - einbeziehung in den Spongiosaraum
	Akroosteolyse der Endphalangen
	Grobfleckige Spongiosararefizierung
Wirbelsäule	Deckplattenosteosklerose (rugger jersey spine)
Becken	Pseudoerweiterung der Sakroiliakalgelenke
	Pseudoerweiterung der Symphyse
	Subperiostale Resorptionszone am Corpus ossis ischii
Tibia	Subperiostale Resorptionszonen am medialen Tibiakopf

3. Material und Methodik

3.1. Methoden

Bei allen in die Untersuchung aufgenommenen Patienten wurde intraoperativ zum Zeitpunkt der Nierentransplantation eine Knochenmarksbiopsie aus dem Beckenkamm entnommen. 12 Monate nach erfolgreicher Nierentransplantation wurde ein Routineuntersuchungsprogramm durchgeführt, das die in Tabelle III aufgeführten Labor- und Röntgenuntersuchungen sowie eine Knochenmarksbiopsie umfaßte. Anhand eines Fragebogens (Tab. IV) wurden klinische Symptome einer renalen Osteopathie erfaßt. Soweit verfügbar, wurden unmittelbar oder kurz vor der Nierentransplantation durchgeführte Labor- und Röntgenuntersuchungen ebenfalls ausgewertet. Die einzelnen Methoden werden in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

Tabelle III

Routineprogramm:

1. L a b o r w e r t e :

	Dim.	Normbereich
Ca^{++}ges	mmol/l	2,0 - 2,75
Phosphat (anorg.)	mg/dl	2,5 - 5,0
Alk. Phosphatase (AP)	U/l	60 - 200
Parathormon (PTH)		
-intakt	pmol/l	2,1 - 6,8
-mid assay	pg/ml	50 - 300
Kalium	mmol/l	3,5 - 5,0
Natrium	mmol/l	130 - 150
Chlorid	mmol/l	95 - 107
Magnesium	mmol/l	0,7 - 1,0
Kreatinin	mg/dl	kleiner 1,5
Harnstoff-N	mg/dl	kleiner 27
Kreatinin-Clearance	ml/min/1,73 qm	m: 98 - 156
		w: 95 - 160
Blutgasanalyse (pH,HCO3,BE)		
Hämoglobin	g/dl	14 - 18
Haematokrit	%	40 - 50
Leukozyten	T/mm3	4 - 10
Erythrozyten	M/mm3	4,5 - 5,5
Thrombozyten	T/mm3	150 - 300
Neutrophile	%	40 - 70
Lymphozyten	%	25 - 45
Monozyten	%	kleiner 8
Eosinophile	%	kleiner 6
Ferritin	ng/ml	20 - 300
Eiweiss (ges.)	g/l	60 - 83
Elektrophorese (S)	rel.%	
$1,25\text{-}(OH)_2\text{-Vit.D}$	pg/ml	35 - 90
25-(OH) - Vit.D	nmol/l	50 - 300

im 24h - Urin:

Calcium	mg/kg KG/die	kleiner 3
Phosphor	mg/die	800 - 2000

Spontanurin

cAMP	uU/MKr	m:kleiner 400 w:kleiner 450

2. Knochenbiopsie

3. Röntgenuntersuchungen:

- Thorax in 2 Ebenen
- Acromioclaviculargelenke bds
- LWS seitlich
- bd. Hände in Mammographietechnik
- Beckenübersicht

Tabelle IV

Klinische Symptome einer renalen Osteopathie (nach Schulz 1978):

- Muskelschwäche, -krämpfe
- Gangunsicherheit, Gehschwäche
- Leichte Erschöpfbarkeit, Müdigkeit
- Knochen-, Gelenk-, Rücken-, Kreuzschmerzen
- Knochendeformierung, Frakturen
- Abnahme der Körpergröße (Knochenschwund)
- Extraossäre Verkalkungen (Gelenke/Weichteile/Gefäße/Augen)
- Red Eye Syndrom
- Zahnschmerzen, -ausfall

3.1.1. Biochemische Untersuchungen

Die folgenden quantitativen chemischen Bestimmungen wurden mit einem SMAC-Analyzer der Firma Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, New York, durchgeführt: Alkalische Phosphatase, Gesamtcalcium, Kreatinin, Chlorid, anorganisches Phosphat, Natrium, Kalium, Gesamteiweiß, Harnstoff-N., Calcium und Phosphat im 24h-Urin. Bei dem Technicon-SMAC-System handelt es sich um ein computerkontrolliertes biochemisches Analysegerät, das die oben angeführten quantitativen chemischen Bestimmungen aus einer Serum- bzw. Urinprobe automatisch durchführt. Eine detaillierte Beschreibung der Methoden findet sich im Handbuch der Firma Technicon Instruments Corporation (170).

Magnesium im Serum wurde nach einer modifizierten Methylthymolblaukomplex-Methode nach Connerty und Mitarbeitern (36) in einem Du Pont Automatic-Clinical Analyzer der Firma Du Pont De Nemours, Wilmington, Delaware (USA) bestimmt. Die quantitativen Messungen und Berechnungen der Blutgasparameter (pH, Standardbikarbonat, Standardbasenüberschuß) erfolgten mittels eines automatischen Mikro-Blutgas- und Säure-Basen-Analysators (ABL 3 der Firma Radiometer, Kopenhagen).

Die hämatologischen Bestimmungen (großes Blutbild) wurden mit dem H 6000-Mehrkanal-Autoanalyzer der Firma Technicon Instruments Corporation, Tarrytown,New York durchgeführt. Die Erythro-, Leuko- und Thrombozyten werden dabei jeweils nach der Streulichtmethode, die Hb-Konzentration photometrisch, der Hämatokrit rechnerisch ermittelt. Die Differenzierung der Leukozyten erfolgt durch Messung der Zell-größe sowie der zytochemischen Aktivität von Heparin (Basophile) und Peroxidase (alle übrigen Zellen) (155).

Ferritin wurde mit einem Gamma Dab^{R} Radioimmunassay-Kit der Firma Travenol ,Deutschland bestimmt.

25-OH-Vit. D wurde nach Belsey, De Luca und Potts (8), 1-25 $(OH)_2$-Vit. D nach O'Riordan (115) bestimmt.

Die Bestimmung des cyclischen Adenosinmonophosphats im Spontanurin er-

folgte mit einem cAMP-Radioimmunassay-Kit der Firma Becton Dickinson Immunodiagnostics, Orangeburg, New York, nach Steiner (167).

Serum-Parathormon wurde mit dem kommerziellen RIA-Kit der Firma Henning, Berlin, bestimmt. Die Trennung von gebundenem und freiem Hormon erfolgt dabei nach der Doppelantikörpermethode (150). Als Anti-Serum wird das Schaf-anti-hPTH-Antiserum Giselle III verwendet. Es hat die höchste Affinität für das mid-Region-Fragment 44 - 68 hPTH. Es besteht keine signifikante Kreuzreaktivität gegenüber N-terminalen, C-terminalen oder anderen mid-regionalen hPTH-Peptiden. Der Arbeitsbereich liegt zwischen 50 und 2500 pg/ml, der Normalwert wird mit 50 - 300 pg/ml angegeben (4). Die Intraassayvariation beträgt 2,8 %, die Interassayvariation 5,6 % (% Standardabweichung vom Mittelwert) (4).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Serum-PTH-Bestimmungen mit dem mid-regionalen Assay wurde das biologisch aktive, intakte Parathormon nach der von Lindall (92) beschriebenen Methode bestimmt. Dabei wird PTH zunächst mit N-terminalen Antikörpern aus dem Serum extrahiert und in einem zweiten Schritt der initiale PTH-Immunextrakt mit einem mid-regionalen Assay analysiert. Die Methode mißt daher auf der Basis der Antikörperspezifität ausschließlich Peptide, die sowohl das N-terminale Fragment (1-34), die mid-Region (35-64) und substantielle Teile der C-terminalen (65-84)-Region enthalten und damit dem biologisch aktiven 1 - 84 PTH-Peptid entsprechen. Insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und damit verminderter Clearance für biologisch inaktive mid-regionale und C-terminale Bruchstücke (100) sind damit signifikantere Ergebnisse zu erwarten, die der wirklichen biologischen PTH-Aktivität entsprechen. Die Nachweisgrenze liegt bei 20 pg intaktes PTH/ml. Der Normbereich wird mit 2,1 - 6,8 pmol/l angegeben. Der Intraassayvariationskoeffizient liegt bei 4,8 - 5 ,5 %, der Interassayvariationskoeffizient bei 8,0 - 9,5 % (92).

3.1.2. Histomorphologische Untersuchungen

Von den 31 nierentransplantierten Patienten der Untersuchung wurden jeweils intraoperativ zum Zeitpunkt der Nierentransplantation und ca. 12 Monate danach (9-17 Monate, im Durchschnitt 11,9 Monate) Knochenstanzbiopsien aus der Beckenkammregion durchgeführt. Der Beckenkamm ist wegen der guten Zugänglichkeit und der von extremen Belastungskräften unbeeinflußten Spongiosastruktur und Umbauaktivität zur Gewinnung von Knochenspongiosa besonders geeignet (114). Die Stanzbiopsien wurden mit einer Jamshidi-Hohlnadel (78) in Anwendung der bei Kurrle (87) beschriebenen Technik entnommen. Intraoperativ erfolgte die Biopsie unter Sicht und in Allgemeinnarkose aus dem vorderen Beckenkamm (Spina iliaca anterior superior), die Kontrollbiopsie nach einem Jahr wurde nach Lokalanästhesie (Ultracain ^{R} 2 %) und Hautinzision vom hinteren Beckenkamm (Spina iliaca posterior superior) entnommen. Dabei wurde auf die von Delling (44) empfohlene Mindestlänge der Biopsien von 15 mm geachtet. Obwohl alle Patienten unter immunsuppressiver Therapie standen, traten keine lokalen Infektionen auf. Auch sonstige Komplikationen wie Nachblutungen o.ä. wurden nicht beobachtet.

Die Fixation der Biopsien erfolgte über 3 Stunden in Carnoy'scher Lösung (60 % absoluter Alkohol, 30 % Chloroform, 10 % Eisessig). Nach Dehydration in 70 %-igem Alkohol wurde die Biopsie nach der von Delling angegebenen Methode (41) unentkalkt in Methylmetacrylat eingebettet. Von jedem Block wurden mit einem Hartschnitt-Mikrotom (Fa. Zeiss, Oberkochen) 4 - 6 repräsentative Schnitte von 3 um Schichtdicke angefertigt. Folgende Färbungen wurden regelmäßig durchgeführt:

1) Gallaminblau-Giemsa (Kurzbezeichnung "Giemsa") zur Darstellung der Zellstrukturen

2) Versilberung nach Gomori zur Faserdarstellung (Vorliegen einer Endostfibrose)

3) Goldner-Färbung zur Unterscheidung zwischen mineralisiertem

Knochen und Osteoid

4) Aluminiumfärbung zur Identifizierung der Aluminiumablagerungen

Im einzelnen wurden die unter 1 - 3 angegebenen Färbeverfahren nach der von Burkhardt (24) angegebenen Technik durchgeführt. Die Aluminiumfärbung erfolgte nach der von Maloney und Mitarbeitern (98) beschriebenen Aluminon-Methode. Die Aluminiumablagerungen erscheinen dabei als intensiv rotes Band in der Mineralisationsfront des Osteoids. Im Osteoid selbst finden sich streifenförmige Aluminium-Ablagerungen, allerdings deutlich weniger ausgeprägt als in der Mineralisationsfront. In schweren Fällen sind im mineralisierten Knochen schmale bandförmige Aluminium-Ablagerungen nachweisbar. Auch in den Retikulumzellen des Knochenmarks werden Aluminium-Einlagerungen als feingranuläre intrazytoplasmatische Einschlüsse beobachtet (45).

Die Beurteilung erfolgte lichtmikroskopisch an einem Zeiss-Mikroskop anhand eines Auswertungsschemas (Tab.V). Neben den aufgeführten osteologischen Kriterien wurden auch hämatologische Parameter berücksichtigt. Die Ausprägung der einzelnen Parameter wurde mit einer Gradeinteilung (- = vermindert, (+) = gering gesteigert, + = mäßig gesteigert, ++ = deutlich gesteigert, +++ = massiv gesteigert) gewichtet.

Von jedem Patienten wurde eine weitere, zum gleichen Zeitpunkt entnommene Knochenbiopsie Herrn Prof. Delling, Pathologisches Institut der Universität Hamburg, zugesandt. Die Biopsien wurden dort in identischer Technik aufgearbeitet und von Prof. Delling befundet. Der Befund wurde in schriftlicher Form mitgeteilt und mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

Tabelle V

TPL-Nachuntersuchung

Knochenmarkshistologie

Pat.Nr. Name, Vorname: Geb.Datum:

Zellgehalt:
Erythropoese:
Myelopoese:
E/G-Verhältnis:
Megakaryozyten:
Lymphat. Infiltrate:
Besonderheiten:
Knochenbälkchen:
    Anzahl:
    Breite:
An- u. Umbautätigkeit:
    Osteoklasten:
    Osteoblasten:
Paratrabek.Faservermehrung:
Howship'sche Lakunen:
Corticalis:
nicht mineralis.Osteoid:
Fasergehalt:
Knochenmarksgefäße:
Besonderheiten:

Beurteilung:

3.1.3. Radiologische Untersuchungen

Die im Rahmen des Routineuntersuchungsprogramms durchgeführten Röntgenuntersuchungen umfaßten Aufnahmen des Thorax in zwei Ebenen, der Acromioclaviculargelenke beidseits, der Lendenwirbelsäule seitlich, beider Hände in Mammografietechnik sowie eine Beckenübersichtsaufnahme. Zum Vergleich wurden - soweit verfügbar - unmittelbar oder kurz vor der Nierentransplantation angefertigte Skelettaufnahmen hinzugezogen. Die Auswertung erfolgte anhand des in Tabelle VI aufgeführten Schemas.

Tabelle VI

R ö n t g e n m o r p h o l o g i e

	vor TPL	nach TPL	Tendenz
1) Subperiostale/subchondr.Resorptionen			
2) Spongiosararefizierung			
3) Kompaktaverschmälerung/-lamellierung			
4) Akroosteolysen			
5) Hyperostosen, periost.Knochenneubild.			
6) Osteomalazie (Loosersche Umbauzonen)			
7) Osteosklerose			
8) Osteopenie			
9) Asept. Knochennekrosen			
Hüftkopf re:			
li:			
TEP re/li/bds:			
Andere:			
10) Extraossäre Verkalkungen			
Gefäße:			
Weichteile:			
periartikulär:			
11) Pathol. Frakturen			
welche:			
12)Besonderheiten:			

Zeichenerklärung: + schwach ausgeprägt
++ mittelgradig ausgeprägt
+++ stark ausgeprägt

↑ Zunahme
↓ Abnahme
} der Veränderungen

= unverändert

3.1.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Befunde erfolgte mit einem Kleincomputer Hewlett-Packard 97 (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und Regressionsanalysen).

3.2. Patienten

31 Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat wurden ca. 1 Jahr (im Durchschnitt 11,9 +/- 1,6 Monate) nach erfolgreicher Nierentransplantation nachuntersucht. Es handelte sich um 14 weibliche und 17 männliche Patienten. Das Lebensalter lag zwischen 17 und 60 Jahren (Durchschnittsalter 40,4 +/- 11,1 Jahre). Folgende Grunderkrankungen hatten zur terminalen Niereninsuffizienz geführt (Tab. VII): chronische Glomerulonephritis bei 13 Patienten (42 %), chronische Pyelonephritis bei 4 Patienten (13 %), Refluxnephropathie bei 4 Patienten (13 %), sonstige oder nicht näher klassifizierbare Erkrankungen bei 10 Patienten (32 %). Die Dauer der Dialysebehandlung vor Transplantation betrug 9 - 120 Monate (im Durchschnitt 43,2 +/- 31,7 Monate). Es wurden 30 Leichennieren transplantiert, in einem Fall eine Verwandtenniere. Bei 4 Patienten handelte es sich um eine Zweittransplantation.

Die immunsuppressive Therapie erfolgte bei allen Patienten mit einer Kombinationstherapie: Cortison (Prednisolon) / Cyclosporin A bei 23 Patienten (74 %), Cortison/Azathioprin bei 8 Patienten (26 %). Zusätzlich zur unspezifischen Immunsuppression wurde die Azathioprin-Gruppe über 14 Tage mit Antithymozytenglobulin (ATG) behandelt (Tabelle VIII).

Anhand des in Tabelle VIII angegebenen Therapieschemas und der nach 3,6,9 und 12 Monaten ermittelten Cortisonmedikation wurde für diese Zeitabschnitte die jeweilige Cortisontagesdosis und daraus die kumulative Cortisongesamtdosis für jeden Patienten berechnet. Danach betrug die durchschnittliche Cortisontagesdosis aller Patienten 12,0 +/- 2,5 mg Prednisolon die über 11,8 +/- 1,7 Monate, die kumulative Gesamtdosis im Durchschnitt 4235 +/- 950 mg Prednisolon (Tabelle IX).

Tabelle VII

Grundkrankheiten

	Anzahl der Patienten
Chronische Glomerulonephritis	13
Chronische Pyelonephritis	4
Refluxnephropathie	4
Nephrosklerose	3
Diabetische Nephropathie	2
Alport-Syndrom	1
Zystennieren	1
Nephrocalcinose bei renaler tubulärer Azidose (RTA)	1
Rezidivierende Nephrolithiasis	1
Ungeklärte Grunderkrankung (Schrumpfnieren bds.)	1

Tabelle VIII

Therapieschema für die Behandlung mit Cyclosporin A

Zeit	Cyclosporin-A	Zeit	Prednisolon
1. - 6. Tag	3 mg/kg KG	intra op	250 mg i.v.
	Dauerinfusion	nach 6 Stunden	250 mg i.v.
	(Dosisanpassung	1. Tag	100 mg i.v.
	nach Spiegel)	2.	75 mg i.v.
		3.	50 mg i.v.
		4.	40 mg p.o.
		5.	40 mg p.o.
		6.	40 mg p.o.
ab 7. Tag	10 mg/kg KG	7. - 14.	30 mg p.o.
	Trinklösung	15. - 29.	20 mg p.o.
	(Dosisanpassung	30. - 61.	15 mg p.o.
	nach Spiegel)	ab 3. Monat	10 mg p.o.
		ab 6. Monat	7,5 mg p.o.
		ab 12. Monat	5 mg p.o.

Therapieschema für die Behandlung mit Azathioprin

Zeit	Azathioprin	ATG	Prednisolon	Zeit
OP	4 mg/kg KG i.v.		250 mg i.v.	
			250 mg i.v.	6 h postop.
1. Tag	2-3mg/kg KG p.o.	3mg/kg KG i.v.	30 mg p.o.	
	(nach Leukos)	(14 Tage)		
21.Tag			25 mg p.o.	
28.Tag			20 mg p.o.	
ab 3. Monat			15 mg p.o.	
ab 6. Monat			10 mg p.o.	
ab 9. Monat			7,5 mg p.o.	
ab 12. Monat			5 mg p.o.	

Tabelle IX

Cortison (Prednisolon) - Therapie: durchschnittliche Tagesdosis, Dauer, kumulative Gesamtdosis

Pat.Nr.	durchschnittliche Tagesdosis (mg Prednisolon)	Dauer (Monate)	kumulative Gesamtdosis (mg Prednisolon)
1)	8,4 mg	17 Mon.	4290 mg
2)	14,9 mg	12 Mon.	5355 mg
3)	16,2 mg	12 Mon	5842 mg
4)	10,7 mg	12 Mon.	3840 mg
5)	11,0 mg	13 Mon.	4290 mg
6)	16,3 mg	12 Mon.	5880 mg
7)	7,9 mg	15 Mon.	3540 mg
8)	13,5 mg	12 Mon.	4868 mg
9)	8,6 mg	12 Mon.	3090 mg
10)	12,5 mg	12 Mon.	4515 mg
11)	11,8 mg	12 Mon.	4253 mg
12)	11,7 mg	12 Mon.	4215 mg
13)	11,1 mg	12 Mon.	3990 mg
14)	8,1 mg	12 Mon.	2940 mg
15)	12,1 mg	12 Mon.	4365 mg
16)	15,3 mg	12 Mon.	5505 mg
17)	11,9 mg	12 Mon.	4290 mg
18)	12,8 mg	10 Mon.	3840 mg
19)	11,3 mg	10 Mon.	3390 mg
20)	12,3 mg	11 Mon.	4065 mg
21)	15,6 mg	10 Mon.	4680 mg
22)	10,5 mg	12 Mon.	3765 mg
23)	8,5 mg	8 Mon.	2040 mg
24)	11,6 mg	11 Mon.	3840 mg
25)	9,6 mg	11 Mon.	3165 mg
26)	12,1 mg	10 Mon.	3615 mg
27)	10,8 mg	10 Mon.	3240 mg
28)	11,4 mg	15 Mon.	5138 mg
29)	17,4 mg	12 Mon.	6255 mg
30)	11,1 mg	12 Mon.	3990 mg
31)	14,5 mg	12 Mon.	5205 mg
MW	12,0 mg	11,8 Mon.	4235 mg
S	+/- 2,5 mg	+/- 1,7 Mon.	+/- 950 mg

4. Ergebnisse

4.1. Transplantatfunktion

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (11,9 +/- 1,6 Monate nach Nierentranplantation) betrug die durchschnittliche Kreatinin-Clearance aller Patienten (n= 31) 59,8 +/- 31,4 ml/min/1,73 qm, das mittlere Serum-Kreatinin lag bei 2,0 +/- 0,99 mg/dl. Bei 4 Patienten lag die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min/1,73 qm (17,3 +/- 8,2 ml/min/1,73 qm, Serum-Kreatinin 3,7 +/- 1,2 mg/dl). Die Harnstoff N-Werte lagen mit durchschnittlich 39,1 +/- 19,9 mg/dl oberhalb des Normbereiches (kleiner 27 mg/dl). Bei den mit Cyclosporin A behandelten Patienten (n= 23) lag die durchschnittlich Kreatinin-Clearance bei 56,4 +/- 29,1 ml/min/1,73 qm, das Kreatinin bei 2,1 +/- 0,83 mg/dl. Die mit Imurek behandelten Patienten (n=8) hatten eine durchschnittliche Kreatinin-Clearance von 69,3 +/- 37,1 ml/min/1,73 qm, das Kreatinin lag bei 1,7 +/- 1,4 mg/dl. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

4.2. Biochemische Ergebnisse

Bei 23 Patienten lagen PTH-Werte (mid assay) vor Transplantation vor. Die Werte lagen ausnahmslos oberhalb des Normbereiches, bei 14 Patienten (61%) überschritten die Werte den Arbeitsbereich des Assays (größer 2500 pg/ml), so daß keine sinnvollen Berechnungen des Mittelwerts durchgeführt werden konnten. Nach diesen PTH-Werten ließen sich die Patienten jedoch in die unter 1) angegebenen 4 Gruppen (A,B,C,D) einteilen.
Nach Transplantation lag der durchschnittliche PTH-Wert bei 999,8 +/- 1058,5 pg/ml. Bei 6 Patienten lag der PTH-Wert im Normbereich, 14 Patienten wiesen deutlich erhöhte Werte (größer 300 pg/ml), 8 Patienten massiv erhöhte Werte (1000-2500 pg/ml), 2 Patienten exzessiv erhöhte Werte (größer 2500 pg/ml). Unter Berücksichtigung der unter 1) aufgeführten Gruppeneinteilung zeigte sich ein deutlicher Rückgang der PTH-Werte (Abbildung 1).

1)	vor TPL (n= 23)		nach TPL (n= 30)	
	n	%	n	%
A) exzessiv erhöht (PTH größer 2500 pg/ml):	14	60,9%	2	6,6%
B) massiv erhöht (PTH 1000-2500 pg/ml) :	6	26,1%	8	26,7%
C) deutlich erhöht (PTH größer 300 pg/ml) :	3	13,0%	14	46,7%
D) Normbereich (PTH kleiner 300 pg/ml) :	0	0.0%	6	20,0%

Abbildung 1:

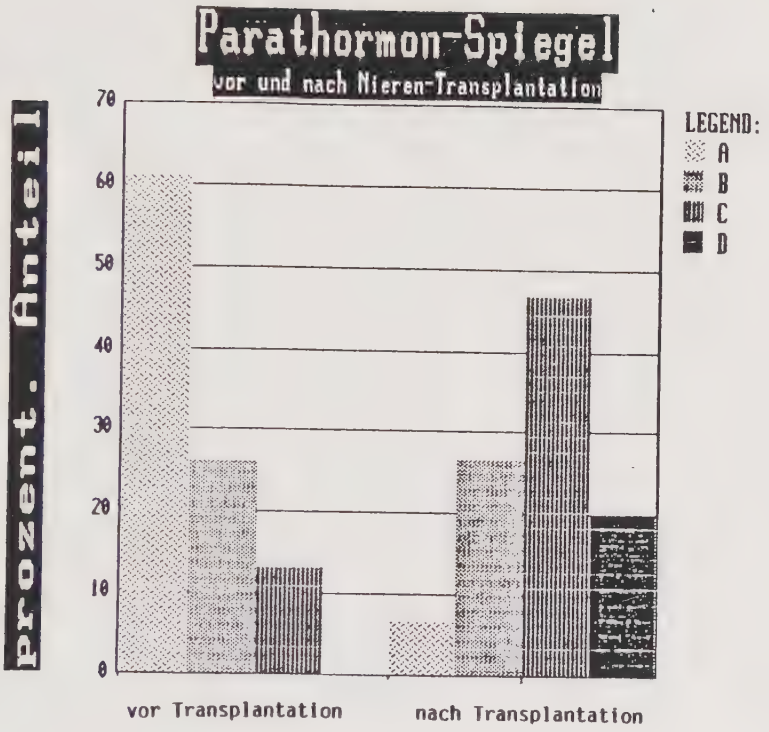

Abb. 1: Prozentuale Verteilung der PTH-Gruppen A-D vor bzw. nach Nierentransplantation. Die Höhe der Balken gibt den prozentualen Anteil der Patienten mit exzessiv erhöhtem PTH (Gruppe A, grösser 2500 pg/ml), mit massiv erhöhtem PTH (Gruppe B, 1000-2500 pg/ml), mit deutlich erhöhtem PTH (Gruppe C, 300-1000 pg/ml) und mit normalem PTH (Gruppe D, 50-300 pg/ml) am Gesamtkollektiv vor (n=23) bzw. nach (n=30) TPL an.

Auch bei der Nachuntersuchung wiesen die Patienten der Gruppe A noch deutlich höhere PTH-Werte in beiden Assays auf (PTH mid assay 1265,1 +/- 1398,1 pg/ml, PTH intakt 20,7 +/- 32,2 pmol/l) als die übrigen Patienten (PTH mid assay 769,8 +/- 602,7 pg/ml, PTH intakt 14,9 +/- 11,9 pmol/l). Auch im Vergleich zu Gruppe B (PTH mid assay 842,7 +/- 861,6 pg/ml, PTH intakt 19,5 +/- 15,5 pmol/l) und Gruppe C (PTH mid assay 631,7 +/- 502,4 pg/ml, PTH intakt 6,6 +/- 0,9 pmol/l) lagen die PTH-Werte der Gruppe A deutlich höher. Statistisch waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Die Bestimmung des intakten PTH (12 Monate nach TPL) ergab mit 19,0 +/- 23,8 pmol/l (Normalwert 2,1 - 6,8 pmol/l) einen deutlich erhöhten Durchschnittswert. Lediglich bei 7 Patienten (24%) lag das intakte PTH im Normbereich (Durchschnittswert 5,3 +/- 0,9 pmol/l). Die beiden PTH-Assays zeigten eine sehr gute Übereinstimmung (Korrelationskoeffizient r=0,87), die Korrelation war hochsignifikant ($p < 0,001$, Abbildung 2). Der Vergleich der PTH-intakt-Werte mit dem Kreatinin bzw. der Kreatinin-Clearance ergab hochsignifikante Korrelationen ($p < 0,001$, Abbildung 3). Auch die PTH-mid assay-Werte zeigten im Vergleich mit dem Kreatinin bzw. der Kreatinin-Clearance signifikante Korrelationen ($p < 0,05$, Abbildung 4).

Der cAMP-Wert im Urin betrug durchschnittlich 366,1 +/- 160,7 umol/mol Kreatinin. 8 Patienten wiesen erhöhte cAMP-Werte im Urin auf (578,1 +/-121,6 umol/mol Kreatinin). Diese 8 Patienten hatten eine deutlich bessere Nierenfunktion als die übrigen Patienten (Kreatinin-Clearance 73 +/- 27ml/min/1,73 qm gegenüber 56 +/- 33 ml/min/1,73 qm). Der Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,01$). Die cAMP-Werte zeigten eine hochsignifikante Korrelation zu den Kreatininwerten ($y=450,5\ x^{-0,55}$, $r=0,63$, $p < 0,001$) und zur Kreatinin-Clearance ($y=82,3\ x^{0,35}$, $r=0,49$, $p < 0,01$). Sowohl die PTH-intakt-Werte ($y=198,2 - 31,3 \ln x$, $r=0,60$, $p < 0,001$) als auch die PTH-mid assay-Werte ($y=6811,6 -1001,9 \ln x$, $r=0,44$, $p < 0,05$) zeigten eine signifikante Korrelation zu den cAMP-Werten in Form einer logarithmischen Kurve.

Abbildung 2:

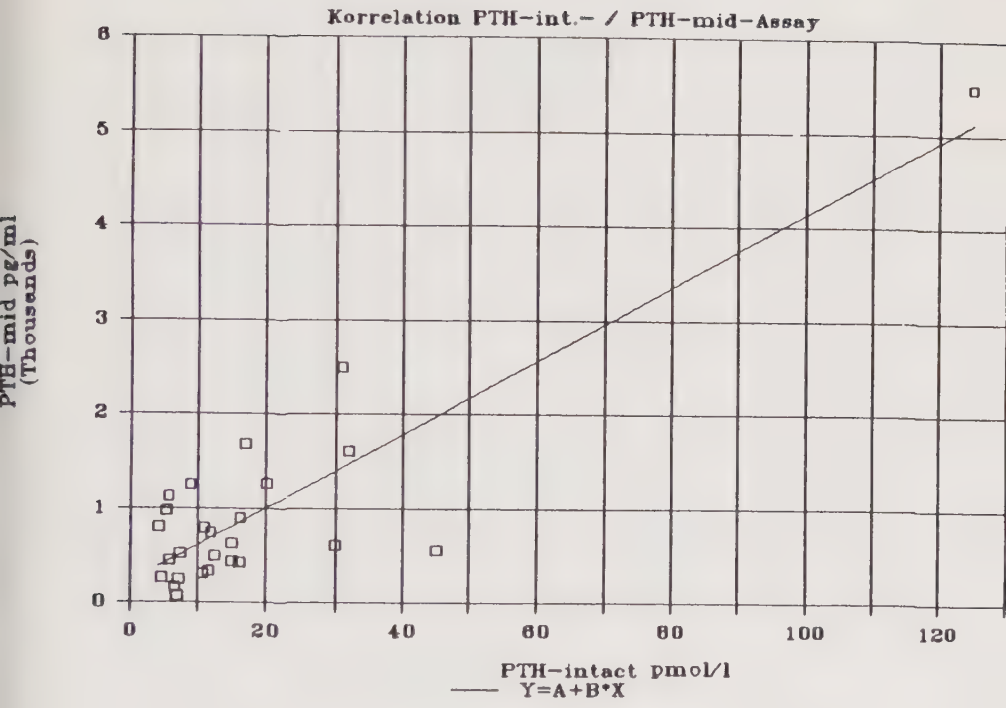

Abb. 2: Trägt man die PTH-intakt-Werte gegen die PTH-mid assay-Werte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf, so ergibt sich eine hochsignifikante Korrelation (lineare Regression, y=220,4 + 39,2x, r=0,87; n=26).

Abbildung 3:

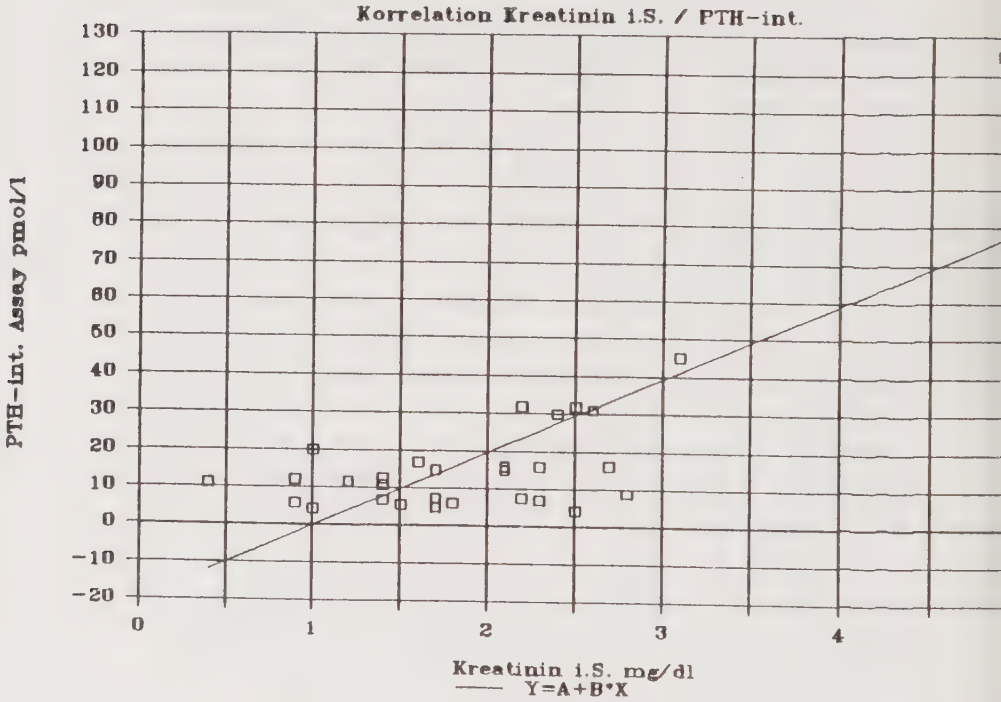

Abb. 3: Trägt man die PTH-intakt-Werte gegen die Kreatinin-Werte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf, so ergibt sich eine signifikante Korrelation (y=-19,7 + 19,7x, r=0,75; n=29).

Abbildung 4:

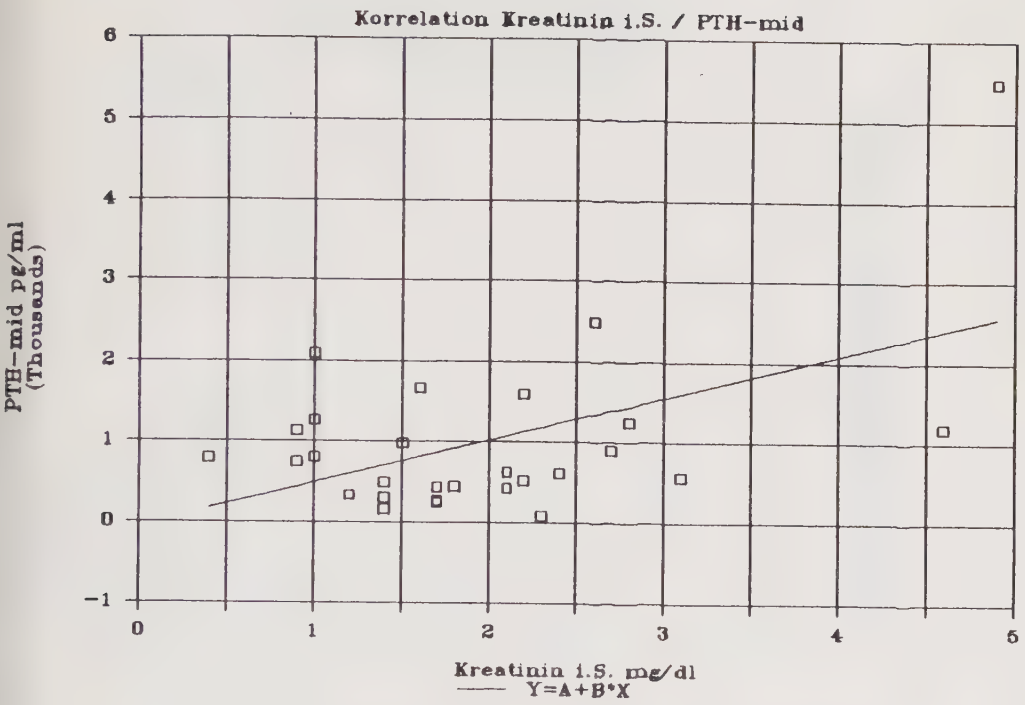

Abb. 4: Trägt man die PTH-mid assay-Werte gegen die Kreatinin-Werte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf, so ergibt sich eine signifikante Korrelation (y=-31,2 + 528,7x, r=0,51; n=28)

Abbildung 5:

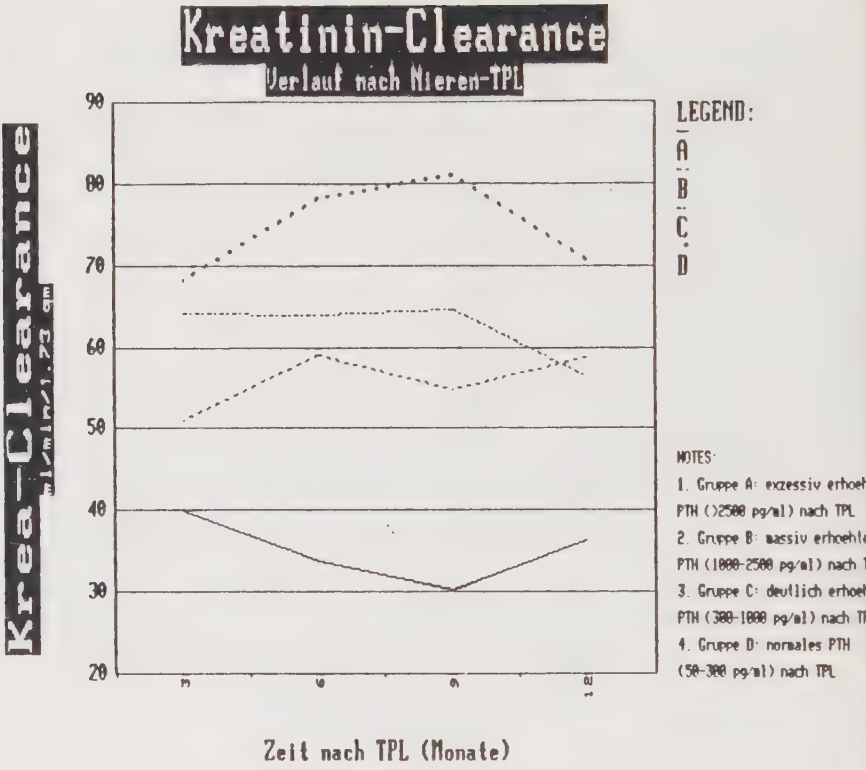

Abb. 5: Aus der Abbildung ist zu erkennen, daß die Patienten mit erhöhten PTH-Werten (Gruppen A,B und C) im Vergleich zu den Patienten mit normalem PTH (Gruppe D) eine deutlich erniedrigte Kreatinin-Clearance aufweisen. Allerdings sind die Unterschiede aufgrund der relativ geringen Gruppenstärke (A: n=2, B: n=8, C: n=14, D: n=6) statistisch nicht signifikant.

Die 25-OH-Vit.D-Werte lagen mit durchschnittlich 120,4 +/- 88,5 nmol/l im Normbereich. Zwischen den 25-OH-Vit.D-Werten und den 1,25-$(OH)_2$-Vit.D-Werten bestand eine signifikante Korrelation ($y=10,4\ x^{0,33}$, $r=0,51$, $p<0,05$). 25-OH-Vit.D wies zu den PTH-Werten beider Assays keine signifikante Korrelation auf.

Die 1,25-$(OH)_2$-Vit.D-Spiegel lagen im Durchschnitt bei 57,5 +/- 30,9 pg/ml (Normalwert 35 - 90 pg/ml). 7 Patienten wiesen zum Nachuntersuchungszeitpunkt erniedrigte 1,25-$(OH)_2$-Vit. D-Spiegel auf (24,1 +/- 8,8 pg/ml). Die durchschnittliche Kreatinin-Clearance dieser Patienten war mit 49 +/- 30 ml/min/1,73 qm gegenüber 66 +/- 32 ml/min/1,73 qm erniedrigt, das Kreatinin mit 2,6 +/- 1,6 mg/dl gegenüber den übrigen Patienten (1,8 +/- 0,7 mg/dl) erhöht. Statistisch waren die Unterschiede nicht signifikant.

Die Patienten mit exzessiv erhöhtem Parathormon nach TPL (Gruppe A, größer 2500 pg/ml) wiesen einen deutlich erniedrigten 1,25-$(OH)_2$-Vit. D-Spiegel (23,0 +/- 18,4 pg/ml) auf, während die Patienten der PTH-Gruppen B,C und D im Durchschnitt normale 1,25-$(OH)_2$-Vit. D-Spiegel aufwiesen (Gruppe B: 57,5 +/- 25,8 pg/ml, Gruppe C: 61,6 +/- 38,8 pg/ml, Gruppe D: 60,0 +/- 14,6 pg/ml). Die Gruppe A hatte gegenüber den übrigen Patienten signifikant niedrigere 1,25-$(OH)_2$-Vit. D-Spiegel ($p<0,05$), während die 1,25-$(OH)_2$-Vit. D-Spiegel der Gruppen B, C und D nicht signifikant voneinander abwichen ($p>0,05$).

Die Korrelation zwischen PTH-intakt und 1,25-$(OH)_2$-Vit. D war auf dem 5%-Niveau signifikant ($y=62,1\ e^{-0,01x}$, $r=0,46$, $p<0,05$). Die PTH mid-assay-Werte wiesen keine signifikante Korrelation zu den 1,25-$(OH)_2$-Vit.D-Werten auf. Zwischen der Kreatinin-Clearance und 1,25-$(OH)_2$-Vit.D bestand eine signifikante Korrelation ($y=11,8x^{0,36}$, $r=0,40$, $p<0,05$), ebenso zwischen Kreatinin und 1,25-$(OH)^2$-Vit.D ($y=85,8\ e^{-0,27}\ x$, $r=0,48$, $p<0,01$).

Im Nachuntersuchungszeitraum trat bei 5 Patienten (16 %) eine Hypercalcämie (Serumcalcium größer 2,75 mmol/l) auf. Die Hypercalcämie war meist passager, nach 12 Monaten war bei 2 Patienten noch eine Hypercalcämie nachweisbar. Bei einem Patienten ließ sich

die persistierende Hypercalcämie und Hypophosphatämie nur durch die Parathyreoidektomie beherrschen.

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt lag das Serum-Ca^{++} im Durchschnitt bei 2,48 +/- 0,20 mmol/l. Die Ca^{++}-Ausscheidung im Urin lag bei 2,8 +/- 2,2 mmol/die bzw. 1,69 +/- 1,26 mg/kg KG/die. Eine Hypercalciurie (größer 3,0 mg/kg KG/die) wurde lediglich bei 2 Patienten gefunden. Die PTH-Werte dieser beiden Patienten lagen mit 7,7 +/- 4,8 pmol/l (PTH intakt) bzw. 852,5 +/- 65,8 pg/ml unter den jeweiligen Durchschnittswerten (19,0 +/- 23,8 pmol/l bzw. 999,8 +/- 1058,5 pg/ml). Weder die Serumcalciumwerte noch die Calciumausscheidung im Urin zeigten eine signifikante Korrelation zum 1,25- $(OH)_2$-Vit.D und den PTH-Werten.

Das Serum-Phosphat zeigte im Verlauf einen deutlichen Rückgang (vor TPL 4,8 +/- 1,7 mg/dl, nach 12 Monaten 3,7 +/- 1,0 mg/dl). Passager wurde bei 12 Patienten eine Hypophosphatämie (kleiner 2,5 mg/dl) beobachtet. 3 dieser Patienten wiesen auch vorübergehend hypercalcämische Werte auf, während bei den übrigen 19 Patienten nur bei 2 Patienten Hypercalcämien beobachtet wurden. Die Patienten mit passagerer Hypophosphatämie unterscheiden sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt weder bezüglich der PTH-Werte (PTH intakt 22,0 +/- 34,3 pmol/l gegenüber 14,9 +/- 8,7 pmol/l, $p > 0,05$) noch der Calciumausscheidung im Urin (1,66 +/- 1,03 mg/kg KG/die gegenüber 1,72 +/- 1,43 mg/kg KG/die, $p > 0,05$) von den übrigen Patienten. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt wiesen 2 Patienten eine manifeste Hypophosphatämie auf.

Die Phosphorausscheidung im Urin lag im Mittel bei 880 +/- 402 mg/die. Die beiden Patienten mit manifester Hypophosphatämie wiesen eine Phosphorausscheidung von 857 mg/die bzw. 1071 mg/die auf. Die prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %) lag bei 67 +/- 12 % und war damit deutlich erniedrigt (Normalwert 82 - 90 %). Die Phosphorausscheidung bzw. TRP % korrelierte nicht mit den Serum-PTH-Werten.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) zum Zeitpunkt der

Nachuntersuchung lag bei 139 +/- 67 U/l (Normalbereich 60 - 200 U/l). 3 Patienten wiesen erhöhte AP-Werte auf (230 - 402 U/l). Zwischen den Serum-PTH-Werten, Serum-Ca^{++}-Werten und der Ca^{++}-Ausscheidung im Urin ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Die Serum-Magnesiumwerte betrugen im Durchschnitt 0,85 +/- 0,15 mmol/l (Normbereich 0,7 - 1,0 mmol/l). 5 Patienten wiesen geringfügig erhöhte Werte bis maximal 1,1 mmol/l auf, erniedrigte Magnesium-Werte wurden nicht beobachtet.

Die Serumelektrolyte (Na^+, K^+,Cl^-) waren im wesentlichen ausgeglichen und wiesen keine ausgeprägten Abweichungen auf.

Bezüglich des Säure-Basen-Haushalts bestand eine geringfügige Tendenz zur metabolischen Azidose (pH 7,33 +/- 0,06; Standardbikarbonat 22,7 +/- 4,2 mmol/l; Basenüberschuß -2,5 +/- 2,5 mmol/l). Ausgeprägte metabolische Entgleisungen wurden nicht beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Nierentransplantation lag der Hb-Wert im Durchschnitt bei 9,4 +/- 2,0 g/dl, der Hämatokrit bei 28 +/- 6 %.
12 Monate nach TPL betrug der durchschnittliche Hb-Wert 13,6 +/- 2,2 g/dl, der Hämatokrit lag bei 42 +/- 6 %. Der Hb-Wert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Serumkreatinin ($y=4,2 - 0,16\ x$, $r=0,36$, $p < 0,05$) bzw. der Kreatinin-Clearance ($y=-8,25 + 5,0\ x$, $r=0,35$, $p < 0,05$). Eine signifikante Beziehung zwischen PTH und Hb-Wert bestand nicht.

Das Serumferritin betrug im Durchschnitt 85,6 +/- 132,1 ng/ml und lag damit im unteren Normbereich (20 - 300 ng/ml). Eine signifikante Korrelation zu den Hb-Werten bestand nicht.

Die Bestimmung des Gesamteiweiß im Serum ergab einen durchschnittlichen Wert von 71 +/- 7 g/l. Dabei wies ein Patient eine Hypoproteinämie auf (52 g/l), in der Serum-Elektrophorese bestand eine Dysproteinämie im Sinne eines nephrotischen Syndroms. Bei allen anderen Patienten lag das Serumeiweiß im Normbereich.

4.3. Histomorphologische Ergebnisse

Von den 31 zum Zeitpunkt der Nierentransplantation entnommenen Knochenbiopsien wurden 28 ausgewertet, 3 Biopsien wiesen zu wenig Material auf und waren nicht ausreichend beurteilbar.

4.3.1. Morphologische Klassifikation zum TPL-Zeitpunkt

Bei allen Patienten (n=28) war zum Zeitpunkt der TPL histomorphologisch eine renale Osteopathie nachweisbar: 9 Patienten (32 %) zeigten eine alleinige Mineralisationsstörung (Osteoidose, Typ II nach Delling), 18 Patienten (64 %) wiesen eine Osteoidvermehrung und gesteigerte osteoklastäre Resorption (Fibroosteoklasie) auf (Typ III), bei 1 Patienten bestand eine alleinige gesteigerte osteoklastäre Resorption (Typ I). Die Veränderungen waren meist nur gering bis mäßig ausgeprägt (Tabelle X). Bei allen Patienten mit alleiniger Mineralisationsstörung (Typ II) war ein reduzierter Knochenumsatz (Reduktion der Osteoblasten) nachweisbar. Insgesamt wiesen 12 Patienten (43 %) eine Reduktion des Knochenumsatzes auf. Bei 16 Patienten (57 %) war der Knochenumsatz normal oder nur gering gesteigert, kein Patient wies einen massiv gesteigerten Knochenumsatz auf. Keiner der Patienten hatte eine histologisch nachweisbare Osteopenie.

Die Dialysedauer vor TPL unterschied sich bei den Patienten mit mäßiger bzw. deutlicher Fibroosteoklasie (40,4 +/- 31,3 Monate) nicht signifikant von den Patienten mit gering ausgeprägter Fibroosteoklasie (51,9 +/- 34,6 Monate, $p > 0,05$).

Tabelle X

Morphologische Klassifikation (nach Delling)

1. Zum Zeitpunkt der Nierentransplantation (n = 28)

	keine renale Osteopathie	renale Osteopathie Typ I	Typ II	Typ III
n	0	1 (4 %)	9 (32 %)	18 (64 %)
gering ausgeprägt	-	1	8	10
mäßig ausgeprägt	-	-	1	7
deutlich ausgeprägt	-	-	-	1

2. 12 Monate nach Nierentransplantation (n = 31)

	keine renale Osteopathie	renale Osteopathie Typ I	Typ II	Typ III
n	3 (10%)	0	9 (29%)	19 (61%)
gering ausgeprägt	-	-	7	12
mäßig ausgeprägt	-	-	2	7
deutlich ausgeprägt	-	-	-	-

Abbildung 6:

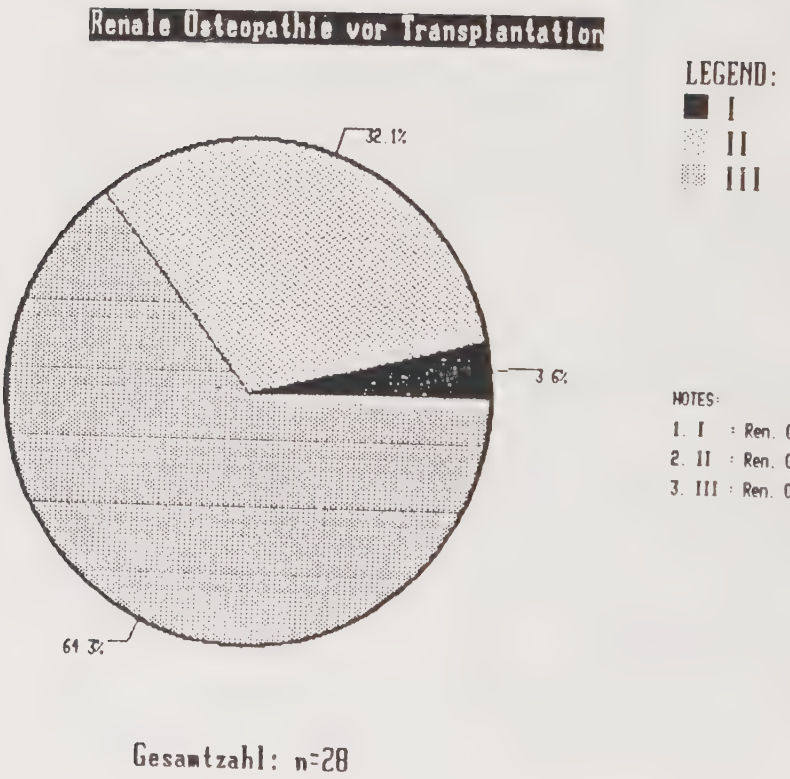

Abb. 6: Histologische Klassifikation der Knochenbiopsien (nach Delling) vor Transplantation.

Abbildung 7:

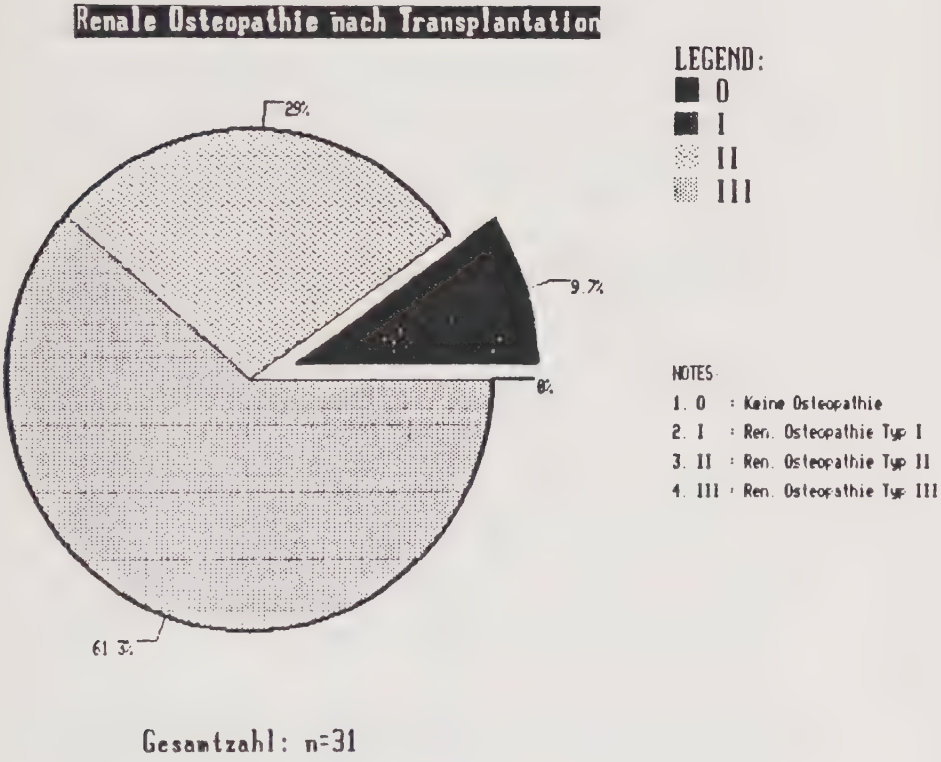

Abb. 7: Histologische Klassifikation der Knochenbiopsien (nach Delling) nach Transplantation.

Alle Patienten (n=14) mit exzessiv erhöhten PTH-Werten (größer 2500 pg/ml) vor Nierentransplantation wiesen zu diesem Zeitpunkt eine Fibroosteoklasie auf und waren histologisch dem Typ III zuzuordnen. Auch bei den Patienten mit massiv erhöhtem PTH (1000 - 2500 pg/ml, n = 6) war histologisch lediglich bei einem Patienten (Typ II) keine Fibroosteoklasie nachweisbar, die anderen Patienten zeigten eine gesteigerte osteoklastäre Resorption (Typ I bzw. Typ III). Von den 3 Patienten mit lediglich deutlich erhöhtem PTH (größer 300 pg/ml) wiesen 2 Patienten eine alleinige Mineralisationsstörung (Typ II) und 1 Patient eine Kombination von Mineralisationsstörung und Fiboosteoklasie (Typ III) auf.

4.3.2. Morphologische Klassifikation 12 Monate nach Nierentransplantation

Die histologische Auswertung der 12 Monate nach Nierentransplantation durchgeführten Knochenbiopsien (n = 31) ergab bei 28 Patienten (90 %) eine renale Osteopathie. 2 Patienten ohne Hinweis auf eine renale Osteopathie wiesen einen reduzierten Knochenumsatz auf, nur 1 Patient hatte histologisch eine unauffällige altersentsprechende Knochenmorphologie. 9 Patienten (29 %) hatten eine alleinige Mineralisationsstörung (Typ II), 19 Patienten (61 %) eine Osteoidvermehrung und Fibroosteoklasie (Typ III). Der Ausprägungsgrad der renalen Osteopathie war gering bis mäßig (Tabelle X).

Insgesamt 10 Patienten (32 %) wiesen nach Transplantation einen reduzierten Knochenumsatz auf. Davon waren 6 Patienten dem Typ II zuzuordnen, 2 dieser Patienten wiesen einen Typ III auf, 2 Patienten hatten keine renale Osteopathie. Während 67 % (n = 6) der Patienten mit Typ II einen reduzierten Knochenumbau aufwiesen, fand sich beim Typ III lediglich in 11 % (n = 2) ein reduzierter Knochenumbau.

Die PTH-Werte der Patienten mt reduziertem Knochenumbau lagen mit 13,0 +/- 9,0 pmol/l gegenüber 21,6 +/- 27,9 pmol/l (PTH intakt) und 605,8 +/- 392,8 pg/ml gegenüber 1186,4 +/- 1223,8 pg/ml (mid assay) in beiden Assays unter dem Durchschnittswert der Patienten mit normalem oder gering erhöhtem Knochenumbau. Der Unterschied war jedoch

statistisch nicht signifikant.

Entwicklung einer Osteopenie

9 Patienten (29 %) wiesen bei der Nachuntersuchung histologisch Zeichen einer Osteopenie auf, die in 7 Fällen deutlich, in 2 Fällen gering ausgeprägt war. Neben der quantitativen Reduktion der Knochenmasse wiesen diese 9 Patienten in 2 Fällen eine Osteoidose (renale Osteopathie Typ II) und in 7 Fällen zusätzlich eine Fibroosteoklasie (renale Osteopathie Typ III) auf. Vor TPL bestand bei keinem Patienten histologisch eine Osteopenie. Weder bezüglich des Lebensalters noch der Dialysedauer vor TPL unterschieden sich die Patienten mit neu aufgetretener Osteopenie von den übrigen Patienten ($p > 0,05$). Auch die PTH-Werte beider Assays, die 1,25-$(OH)_2$-Vit.D-Werte, die alkalische Phosphatase im Serum, die Kreatininclearance, die Calciumwerte im Serum und die Calciumausscheidung im Urin wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf ($p > 0,05$, Tabelle XI).

Die immunsuppressive Therapie wurde in der Osteopeniegruppe (n = 9) bei 8 Patienten mit Cyclosporin A durchgeführt, 1 Patient wurde mit Imurek behandelt. Von den übrigen Patienten (n = 22) erhielten 13 Patienten Cyclosporin A und 9 Patienten Imurek. Statistisch ergab sich bezüglich der Behandlung mit Cyclosporin bzw. Imurek kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (Vierfelder-Tafel).

Die Cortisonmedikation beider Gruppen wies in der Dauer, der durchschnittlichen Tagesdosis und der kumulativen Gesamtdosis keinen signifikanten Unterschied auf (Tabelle XI). Von den 9 Patienten der Osteopeniegruppe mußten 67 % (n = 6) ein-oder mehrmals wegen Abstoßungskrisen mit Steroidstößen (500 mg bzw. 3 x 250 mg Solu-Decortin^R) behandelt werden. Von den übrigen Patienten (n = 22) wurden lediglich 27 % (n = 6) mit Steroidstößen behandelt. Die häufigere Steroidstoßbehandlung in der Osteopeniegruppe war statistisch auf dem 5 %-Niveau signifikant (Vierfelder-Tafel).

Tabelle XI

Vergleich Patienten mit Osteopenie/ohne Osteopenie

	Osteopeniegruppe (n = 9)	übrige Patienten (n = 22)	
Lebensalter (Jahre)	41,9 +/- 12,0	39,6 +/- 10,9	$p > 0,05$
Dialysedauer vor TPL (Monate)	47,2 +/- 34,1	41,6 +/- 31,4	$p > 0,05$
Cortison-(Prednisolon)-Medikation			
durchschnittl. Dosis	11,8 +/- 1,9	12,0 +/- 2,8	$p > 0,05$
Dauer (Monate)	11,3 +/- 1,1	12,1 +/- 1,8	$p > 0,05$
kumulat. Gesamtdosis	4000,0 +/-547,6	4331,6 +/-1068,1	$p > 0,05$
Steroidstoßbehandlung	67%	33%	$p < 0,05$
Biochemische Parameter			
Kreatinin	2,3 +/- 1,1	1,9 +/- 0,9	$p > 0,05$
Kreatinin-Clearance	47,3 +/- 22,8	64,8 +/- 33,4	$p > 0,05$
PTH intakt (pmol/l)	19,7 +/- 14,9	18,7 +/- 26,2	$p > 0,05$
PTH (mid assay) (pg/ml)	866 +/-567	1063 +/-1235	$p > 0,05$
1,25-$(OH)_2$-Vit.D. (pg/ml)	47,3 +/- 22,8	64,8 +/- 33,4	$p > 0,05$
alk. Phosphatase (U/l)	158,6 +/-101,3	130,8 +/- 48,1	$p > 0,05$
Serumcalcium (mmol/l)	2,46+/- 0,18	2,49 +/- 0,21	$p > 0,05$
Calcium-Ausscheid. i.U. (mg/kg KG/die)	1,58 +/- 1,23	1,74 +/- 1,3	$p > 0,05$

Die Patienten (n = 3), die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung histologisch keine renale Osteopathie mehr zeigten, wiesen ein geringeres Lebensalter (35,3 +/- 10,0 Jahre) gegenüber den übrigen Patienten (40,8 +/- 11,2 Jahre) und eine etwas kürzere Dauer der Dialysebehandlung (32,3 +/- 26,6 Monate gegenüber 44,4 +/- 32,4 Monate) auf, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Die Patienten ohne renale Osteopathie hatten jedoch im Vergleich eine deutliche bessere Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 92,1 +/- 31,8 ml/ min/1,73 qm gegenüber 56,3 +/- 29,7 ml/min/1,73 qm, Kreatinin 1,4 +/- 0,5 mg/dl gegenüber 2,1 +/- 1,0 mg/dl, $p < 0,05$). Die PTH-intakt-Werte lagen ausnahmslos im Normbereich (6,2 +/- 0,5 pmol/l gegenüber 19,4 +/- 24,2 pmol/l, $p < 0,05$). Auch die PTH mid assay-Werte waren mit 581,7 +/- 496,2 pg/ml gegenüber 1049,9 +/- 1102,5 pg/ml deutlich niedriger ($p > 0,05$). Erhebliche Unterschiede zeigten sich in weiteren biochemischen Parametern: Alkalische Phosphatase (91,7 +/- 25,2 U/l gegenüber 143,9 +/- 68,5 U/l, $p < 0,05$), PO_4 (3,2 +/- 0,1 mg/dl gegenüber 3,69 +/- 1,02 mg/dl, $p < 0,05$), tubuläre Phosphatreabsorption (78,7 +/- 6,7 % gegenüber 66,8 +/- 11,7 %, $p < 0,05$). Nicht signifikant waren die Unterschiede der 1,25-$(OH)_2$-Vit.D-Spiegel (45,7 +/- 16,0 pmol/l gegenüber 58,9 +/- 32,1 pmol/l, $p > 0,05$), des Serumcalciums (2,48 +/- 0,24 mmol/l gegenüber 2,48 +/- 0,20 mmol/l, $p > 0,05$), der Calciumausscheidung im Urin (1,64 +/- 0,64 mg/kg KG /die gegenüber 1,70 +/- 1,32 mg/kg KG/die, $p > 0,05$), der Phosphorausscheidung im Urin (965 +/- 590 mg/die gegenüber 868 +/- 396 mg/die, $p > 0,05$) und der cAMP im Urin (412,0 +/- 193,1 umol/mol Kreatinin gegenüber 356,6 +/- 158,6 umol/mol Kreatinin, $p > 0,05$).

Tabelle XII

Vergleich der Patienten ohne renale Osteopathie gegenüber Patienten mit renaler Osteopathie (Klinische Wertung der Ergebnisse siehe Kapitel 5.5., Seite 73).

	keine renale Osteopathie (n = 3)	renale Osteopathie (n = 28)	
Lebensalter (Jahre)	35,3 +/- 10,0	40,8 +/- 11,2	$p > 0,05$
Dialysedauer vor TPL (Monate)	32,3 +/- 26,6	44,4 +/- 32,4	$p > 0,05$
Kreatinin (mg/dl)	1,4 +/- 0,5	2,1 +/- 1,0	$p < 0,05$
Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 qm)	92,1 +/- 31,8	56,3 +/- 29,7	$p < 0,05$
PTH intakt (pmol/l)	6,2 +/- 0,5	19,4 +/- 24,2	$p < 0,05$
PTH mid assay (pg/ml)	581,7 +/- 496,2	1049,9 +/- 1102,5	$p > 0,05$
Alk.Phosphatase (U/l)	91,7 +/- 25,2	143,9 +/- 68,5	$p < 0,05$
Serumphosphat (mg/dl)	3,2 +/- 0,1	3,7 +/- 1,0	$p < 0,05$
TRP %	78,7 +/- 6,7	66,8 +/- 11,7	$p < 0,05$
$1,25\text{-}(OH)_2$-Vit.D (pmol/l)	45,7 +/- 16,0	58,9 +/- 32,1	$p > 0,05$
Serum Ca ++ (mmol/l)	2,48 +/- 0,24	2,48 +/- 0,20	$p > 0,05$
Calcium-Aussch. im Urin (mg/kg KG/die)	1,64 +/- 0,64	1,70 +/- 1,32	$p > 0,05$
Phosphoraussch. im Urin (mg/die)	965 +/- 590	868 +/- 396	$p > 0,05$
cAMP(umol/mol Kreatinin)	412,0 +/- 193,1	356,6 +/- 158,6	$p > 0,05$

Die Patienten mit renaler Osteopathie Typ II (n = 9) zeigten bezüglich des Lebensalters (42,8 +/- 9,7 Jahre) keinen wesentlichen Unterschied gegenüber den Patienten mit Typ III der renalen Osteopathie (n = 19, 39,9 +/- 12,0 Jahre, $p > 0,05$). Die Dauer der Dialysebehandlung vor TPL war mit 32,4 +/- 19,5 Monaten gegenüber 50,1 +/- 36,1 Monate geringer, der Unterschied statistisch jedoch nicht signifikant.

Auch die übrigen biochemischen Parameter, insbesondere die PTH-Werte beider Assays und die 1,25-$(OH)_2$-Vit.D-Spiegel, ließen keinen statistisch signifikanten Unterschied dieser beiden Gruppen erkennen (Tabelle XIII).

Tabelle XIII

Vergleich der Patienten mit renaler Osteopathie Typ II bzw. III

	Renale Osteopathie		
	Typ II (n = 9)	Typ III (n = 19)	
Lebensalter (Jahre)	42,8 +/- 9,7	39,9 +/- 12,0	p > 0,05
Dialysedauer vor TPL (Monate)	32,4 +/-19,5	50,1 +/- 36,1	p > 0,05
Kreatinin (mg/dl)	1,8 +/- 0,7	2,2 +/- 1,1	p > 0,05
Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 qm)	64,2 +/- 26,5	52,5 +/- 31,0	p > 0,05
PTH intakt (pmol/l)	15,6 +/- 10,1	21,6 +/- 29,4	p > 0,05
PTH mid assay (pg/ml)	1014,1 +/- 773,7	1066,8 +/- 1249,1	p > 0,05
Alk. Phosphatase (U/l)	117,3 +/- 40,7	156,5 +/- 76,1	p > 0,05
Serumphosphat (mg/dl)	3,5 +/- 0,6	3,8 +/- 1,2	p > 0,05
TRP %	65 +/- 12	68 +/- 12	p > 0,05
$1,25\text{-}(OH)_2$-Vit.D (pmol/l)	67,9 +/- 45,3	54,1 +/- 22,7	p > 0,05
Serum-Ca ++(mmol/l)	2,43 +/- 0,24	2,51 +/- 0,18	p > 0,05
Calcium-Aussch. im Urin (mg/kg KG/die)	1,65 +/- 1,08	1,72 +/- 1,44	p > 0,05
Phosphoraussch. im Urin (mg/die)	1016 +/- 240	794 +/- 442	p > 0,05
cAMP (umol/mol Kreatinin)	411,8 +/- 203,0	329,0 +/- 129,1	p > 0,05

4.4. Radiologische Ergebnisse

Von den 31 Patienten lagen lediglich bei 25 Patienten Voraufnahmen vor, die radiologisch eine gute Beurteilung des Knochenstatus vor TPL erlaubten. Bei 6 Patienten waren die vorliegenden, in verschiedenen Zentren angefertigten Röntgenaufnahmen des Knochenstatus entweder unvollständig oder für eine exakte Beurteilung von unzureichender Aufnahmequalität, so daß sie nicht zum Vergleich herangezogen werden konnten. Von diesen 25 Patienten wiesen 13 Patienten (52 %) röntgenologisch die Zeichen einer renalen Osteopathie auf: bei 10 Patienten waren die typischen Veränderungen leicht, bei 3 Patienten deutlich ausgeprägt. Radiologische Zeichen der Osteomalazie (Looser'sche Umbauzonen) wurden bei keinem Patienten beobachtet. 7 Patienten wiesen eine Osteosklerose auf. Eine Osteopenie bestand bei 2 Patienten. 11 Patienten wiesen (z.T. ausgeprägte) Gefäßverkalkungen auf. Aseptische Knochennekrosen oder pathologische Frakturen wurden bei keinem Patienten vor TPL beobachtet.

Die Patienten mit radiologischen Zeichen einer renalen Osteopathie (n = 13) waren histologisch vor TPL wie folgt einzuordnen:

Typ II a	5 Patienten
Typ III b	6 Patienten
nicht klassifizierbar :	2 Patienten

n = 13

Die Patienten ohne radiologische Zeichen einer renalen Osteopathie (n = 12) zeigten histologisch vor TPL folgende Verteilung:

Typ I a	1 Patient
Typ II a	2 Patienten
Typ III a	1 Patient
Typ III b	8 Patienten

---

n = 12

Soweit bei den Patienten mit bzw. ohne radiologische Zeichen einer renalen Osteopathie PTH-Werte vor TPL vorlagen, war kein signifikanter Unterschied erkennbar. In beiden Gruppen fanden sich bei je 8 Patienten exzessiv bzw. massiv erhöhte PTH-Werte und in lediglich 1 bzw. 2 Fällen nur deutlich erhöhte PTH-Werte (Normale PTH-Werte vor TPL lagen nicht vor).

Die radiologische Auswertung der bei der Nachuntersuchung angefertigen Röntgenaufnahmen zeigte folgendes Ergebnis (n = 31):

18 Patienten (58 %) wiesen eine renale Osteopathie auf; bei 14 Patienten (45 %) waren die Veränderungen leicht, bei 4 Patienten deutlich ausgeprägt. Auch bei der Nachuntersuchung zeigte kein Patient röntgenologisch Hinweise auf eine Osteomalazie. Bei 12 Patienten fand sich eine verdichtete Spongiosastruktur im Sinne einer Osteosklerose. Bei 7 Patienten bestanden radiologische Hinweise auf eine Osteoporose (bei 4 Patienten leicht, bei 3 Patienten deutlich ausgeprägt). 16 Patienten wiesen (z.T. ausgeprägte) Gefäßverkalkungen auf.

Bei einer Patientin trat eine aseptische Nekrose des linken Hüftkopfes auf. Auch der rechte Hüftkopf dieser Patientin zeigte eine

Strukturauflockerung. Retrospektiv war schon auf den Voraufnahmen vor Transplantation eine leichte Strukturauflockerung des linken Hüftkopfes zu erkennen. Pathologische Frakturen wurden bei keinem Patienten beobachtet.

Die Patienten mit radiologischen Zeichen einer renalen Osteopathie nach TPL (n = 18) wiesen bei der Nachuntersuchung histologisch folgende Verteilung auf:

Typ II a	:	3 Patienten
Typ II b	:	1 Patient
Typ III a	:	1 Patient
Typ III b	:	11 Patienten
keine Osteopathie	:	2 Patienten

---

n = 18

Die radiologische Kriterien einer Osteopenie (n = 7) wurden in 3 Fällen histologisch bestätigt. Die Patienten ohne radiologische Zeichen einer Osteopathie (n = 13) wiesen histologisch folgende Nachuntersuchungsergebnisse auf:

Typ II a	:	3 Patienten
Typ II b	:	2 Patienten
Typ III a	:	1 Patient
Typ III b	:	6 Patienten
keine Osteopathie	:	1 Patient

n = 13

Die PTH-Werte beider Assays lagen bei den Patienten mit radiologischen Zeichen einer renalen Osteopathie mit 21,8 +/- 30,1 pmol/l (PTH intakt) bzw. 1155,1 +/- 1284,3 pg/ml (PTH mid assay) über den Durchschnittswerten der Patienten ohne röntgenologische Osteopathiekriterien (PTH intakt 13,6 +/- 10,5 pmol/l, PTH mid assay 792,7 +/- 647,2 pg/ml). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Nierenfunktion war bei den Patienten mit radiologischen Zeichen der renalen Osteopathie schlechter (Kreatinin 2,2 +/- 1,1 mg/dl, gegenüber 1,8 +/- 0,7 mg/dl, Kreatinin-Clearance 51,8 +/- 32,1 ml/min/1,73 qm gegenüber 70,9 +/- 27,8 ml/min/1,73 qm). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Werte der alkalischen Phosphatase lagen bei den Patienten mit radiologischen Zeichen einer renalen Osteopathie mit 157,8 +/- 80,6 U/l über dem Durchschnittswert der Patienten ohne röntgenologische Osteopathiekriterien (112,6 +/- 28,4 U/l, $p < 0,05$).

Bei 25 Patienten konnten Röntgenaufnahmen vor und nach Transplantation direkt verglichen werden (Tabelle XIV).

Tabelle XIV

	vor TPL	nach TPL	Tendenz zunehmend	Tendenz abnehmend
renale Osteopathie	13	13	3	0
leicht	11	10		
deutlich	2	3		
stark	0	0		
Osteosklerose	7	8	1	-
Osteopenie	2	3	1	-
Gefäßverkalkungen	10	14	5	-

Im Vergleich bestand bei 13 Patienten (52 %) vor und nach Transplantation radiologisch eine renale Osteopathie. Bei 3 Patienten war eine Zunahme der Veränderungen erkennbar. Nur bei einem Patienten war die Zunahme so deutlich, daß eine Umstufung in einen höheren Schweregrad erfolgte. Von den typischen Kriterien einer renalen Osteopathie war lediglich eine tendentielle Zunahme der subperiostalen bzw. subchondralen Resorptionen und der Osteosklerose erkennbar, während die übrigen Kriterien unverändert ausgeprägt waren. Vermehrt waren auch Gefäßverkalkungen erkennbar. Eine Abnahme der renalen Osteopathie war nach radiologischen Kriterien bei keinem Patienten zu verzeichnen.

4.5. Klinische Symptome der renalen Osteopathie

Bei der Nachuntersuchung wurden von 11 Patienten (35 %)

gelegentliche, vor allem belastungsabhängige Kreuz- oder Rückenschmerzen angegeben. Lediglich 1 Patient gab diffuse Knochenschmerzen an. Gelenkbeschwerden fanden sich bei 5 Patienten (16 %). Faßt man diese Symptome zusammen, gaben insgesamt 15 Patienten (48 %) Beschwerden an.

Unter Berücksichtigung der histologischen Veränderungen ergab sich folgendes Bild:

Kreuz-Rückenschmerzen

Renale Osteopathie Typ II	(n = 9)	: 4 Patienten	(44 %)
Renale Osteopathie Typ III	(n =19)	: 6 Patienten	(32 %)
Osteopenie	(n = 9)	: 3 Patienten	(33 %)
keine Osteopathie	(n = 3)	: 1 Patient	

Gelenkschmerzen:

Renale Osteopathie Typ II	(n = 9)	: 3 Patienten	(33 %)
Renale Osteopathie Typ III	(n =19)	: 2 Patienten	(11 %)
Osteopenie	(n = 9)	: 4 Patienten	(44 %)

Faßt man diese Symptome zusammen, gaben insgesamt 67 % (n=6) der Osteopeniegruppe Beschwerden an. Bei den Patienten mit renaler Osteopathie Typ II traten ebenfalls bei 67 % (n=6) der Patienten Beschwerden auf, während von den Patienten mit Typ III lediglich von 37 % (n=7) der Patienten Beschwerden angegeben wurden.

Weder bezüglich der Beschwerdehäufigkeit insgesamt noch der einzelnen Symptome ergaben sich bei den histologischen Gruppen signifikante Unterschiede.
Ein Hypercalcämiesyndrom wurde bei keinem Patienten beobachtet.

5. D I S K U S S I O N

5.1. Renaler regulativer Hyperparathyreoidismus

Über den Verlauf des renalen regulativen Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation liegen kontroverse Ergebnisse vor. Zunächst wurde angenommen, daß sich die hyperplastischen Nebenschilddrüsen nach erfolgreicher Nierentransplantation rasch zurückbilden und die meisten Patienten in einem Zeitraum von 6 - 18 Monaten nach Transplantation normale PTH-Werte aufweisen (2,79). Inzwischen gibt es jedoch eine Anzahl von Mitteilungen über ein Weiterbestehen des regulativen renalen HPT mit erhöhten PTH-Werten auch nach erfolgreicher Nierentransplantation (31,33,39,69, 124). Pletka et al. (128) fanden unter 99 Patienten in einem überraschend hohen Prozentsatz (66 %) erhöhte PTH-Konzentrationen trotz guter bzw. befriedigender Nierenfunktion 3 - 48 Monate nach Transplantation.

Diese Ergebnisse wurden in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Ausgehend von deutlich bis massiv erhöhten PTH-Werten vor Transplantation, fanden sich auch bei der Nachuntersuchung 12 Monate nach TPL trotz guter bzw. befriedigender Nierenfunktion bei 80 % der Patienten erhöhte PTH-Werte. Daß es sich dabei nicht nur um die Kumulation immunoreaktiver PTH-Bruchstücke bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance (im Durchschnitt 59,8 +/- 31,4 ml/min/1,73 qm) handelte, wurde durch die parallele Messung des intakten PTH bestätigt. Auch hier fanden sich in 76 % erhöhte PTH-Werte, die beiden PTH-Assays zeigten eine sehr gute Korrelation ($p < 0{,}001$). Diese Ergebnisse stimmen mit Pletka et al. (128) überein, der bei 9 von 11 Patienten (82 %) zu einem vergleichbaren Nachuntersuchungszeitpunkt (6 - 12 Monate nach TPL) erhöhte PTH-Werte fand. Eine Beeinflussung der PTH-Sekretion durch Störungen des Magnesiumhaushalts konnte dabei ausgeschlossen werden, da wesentliche Abweichungen der Serummagnesiumwerte bei den Patienten unserer Untersuchung nicht vorlagen.

Patienten mit exzessiv erhöhten PTH-Werten (größer 2500 pg/ml) vor TPL wiesen auch bei der Nachuntersuchung höhere PTH-Werte als die übrigen Patienten auf. Diese Beobachtung ist mit der von Parfitt

(120) vorgeschlagenen These einer erhöhten Basalsekretion und langsamen Rückbildungstendenz hyperplastischer Nebenschilddrüsen zu erklären. Eine Relation der PTH-Werte zur Dauer der Dialysezeit vor TPL, wie sie von Pletka (128) gefunden wurde, ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht herstellen. Es ist jedoch anzunehmen, daß nicht nur die Dauer der Dialysebehandlung, sondern vor allem die Dauer der Nierenfunktionseinschränkung zu einer allmählichen Hyperplasie der Parathyreoideae führt und damit die PTH-Sekretion anhaltend beeinflußt. Da jedoch bei unseren Patienten keine zuverlässigen Daten über die Dauer und Progredienz der Nierenerkrankung vor der Dialysezeit vorlagen, mußte auf eine diesbezügliche Auswertung verzichtet werden.

Die bei der vorliegenden Untersuchung nachweisbare negative Korrelation der PTH-Werte zur Kreatinin-Clearance bzw. hohe Korrelation zum Kreatinin ($p < 0{,}001$) spricht dafür, daß nicht nur der PTH-Status vor TPL das Fortbestehen eines HPT bestimmt, sondern der aktuellen Nierenfunktion eine bedeutende Rolle zukommt. Diese enge Beziehung zwischen Transplantatfunktion und Nebenschilddrüsenfunktion wurde auch von Hehrmann et al. gefunden (69). Mit der verbesserten Nierenfunktion und damit auch einem Rückgang des Phosphatstaus und einem in den meisten Fällen intakten Vit.D-Status war auch ein Rückgang des Serum-PTH auf zwar noch erhöhte, aber deutlich niedrigere Werte als vor TPL zu verzeichnen. Bei ausgeprägtem HPT vor TPL (PTH größer 2500 pg/ml) fanden sich auch bei sehr guter Transplantatfunktion in der Regel noch nach 12 Monaten deutlich erhöhte PTH-Werte.

Die Werte des cAMP im Urin korrelierten besser mit den PTH-intakt-Werten ($p < 0{,}001$) als mit den PTH-mid assay-Werten ($p < 0{,}05$). Erwartungsgemäß waren die Absolutwerte des cAMP aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion lediglich bei 8 Patienten erhöht.

Der bei ca. 3/4 der Patienten weiterbestehende sekundäre HPT war bei den meisten Patienten nicht durch eine Störung des Vit.D-Metabolismus mitbedingt. Die 25-OH-Vit.D-Werte lagen mit 120,4 +/- 88,5 mmol/l im Normbereich. Erniedrigte 1,25 -$(OH)_2$-Vit.D-Spiegel wiesen lediglich

23 % der Patienten auf. Bei diesen Patienten war die Nierenfunktion mit einer durchschnittlichen Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min/1,73 qm deutlich eingeschränkt, so daß hier eine Störung der renalen 1-alpha-Hydroxylase angenommen werden muß. Die Bedeutung der Nierenfunktion für den Vit.D-Metabolismus zeigt sich auch in der signifikanten Korrelation zwischen 1,25 -$(OH)_2$-Vit.D und der Kreatinin-Clearance ($p < 0,05$). Unsere Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen anderer Autoren (71,95), daß die erfolgreiche Nierentransplantation im allgemeinen die renale 1,25 -$(OH)_2$-Vit.D-Produktion wiederherstellt. In der vorliegenden Untersuchung fand sich eine inverse Korrelation zwischen PTH und 1,25 -$(OH)_2$-Vit.D. Dies ist mit dem bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion weiterbestehenden regulativen HPT bei gleichzeitig verminderter renaler 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität zu erklären.

5.2. Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Von zahlreichen Autoren wurde das Auftreten einer Hypercalcämie nach Nierentransplantation beschrieben (31,33,38,39,68,128,158). Die Häufigkeit wird zwischen 9 % und 35 % angegeben, wobei die Varianz zum Teil durch Unterschiede in den diagnostischen Kriterien und der Beobachtungszeiträume bedingt ist. Obwohl die nach Nierentransplantation auftretende Hypercalcämie meist als benigne und vorübergehende Störung angesehen wird (38,126), kann eine persistierende Hypercalcämie zur Verschlechterung der Transplantatfunktion führen (31,63,105) und wird von einigen Autoren als Zeichen eines ausgeprägten HPT und damit als Risikofaktor in der Pathogenese der aseptischen Knochennekrose angesehen (20,31). In den meisten Fällen tritt die Hypercalcämie in den ersten 6 Monaten nach TPL auf.
Zum Auftreten der Hypercalcämie nach Nieren-TPL tragen eine Reihe von Faktoren bei. Hier ist in erster Linie das Persistieren eines HPT nach Transplantation zu nennen. Dabei ist der Regelkreis der Ca^{++}-Homöostase durch die erhöhte basale Sekretion der hyperplastischen Nebenschilddrüsen und durch eine Sollwertverstellung ("set point error") gestört (120). Eine eigentliche Autonomie der Parathyreoidea i.S. eines tertiären HPT scheint nicht vorzuliegen: McCarron und Mitarbeiter (104) konnten zeigen, daß die Sensitivität der hyper-

plastischen Nebenschilddrüsen für Schwankungen des Serum-Ca^{++} bei Patienten mit persistierendem HPT nach TPL erhalten bleibt. Renale bzw. durch Antacidatherapie bedingte Phosphatverluste, Reduktion der Corticosteroidmedikation, Mobilisation von Calciumablagerungen aus dem Weichteilgewebe und der veränderte Vit.D.-Metabolismus können ebenfalls das Auftreten einer Hypercalcämie nach TPL begünstigen. Nur selten ist eine Parathyreoidektomie zur Beherrschung des HPT nach TPL notwendig (68).

Bei der vorliegenden Untersuchung fand sich bei 16 % der Patienten eine leichte, passagere, klinisch asymptomatische Hypercalcämie, die nur in 2 Fällen zum Nachuntersuchungszeitpunkt noch persistierte. Eine Parathyreoidektomie war nur in einem Fall notwendig. Die Serum-Ca^{++}-Werte lagen im oberen Normbereich, eine Hypercalciurie bestand lediglich bei 2 Patienten. Die durch die Restitution einer ausreichenden Nierenfunktion verbesserte Phosphatclearance zeigte sich in einem deutlichen Rückgang der Serumphosphatwerte. Die persistierende PTH-Aktivität führte auch zu einer um ca. 10 - 20 % (67 % +/- 12 %) verminderten tubulären Phosphatreabsorption (TRP %). Eine um ca. 20 % oder noch stärker eingeschränkte TRP % hatten auch andere Autoren bei nierentransplantierten Patienten gefunden (2,18,71).

5.3. Hämatopoese und Serumproteine

Die vor TPL bestehende renale Anämie zeigte in Korrelation zur Nierenfunktion eine deutliche Besserung. Der Anstieg der Hämoglobinwerte war auf eine gesteigerte Erythropoese zurückzuführen, die Zunahme des Zellgehalts im Knochenmark als Ausdruck der gesteigerten Hämatopoese betraf vor allem die erythropoetische Reihe. Das Verhältnis Erythropoese: Myelopoese verbesserte sich deutlich zugunsten der Erythropoese. Die bekannten Ursachen der renalen Anämie wie Erythropoetinmangel, relative Erythropoetinresistenz und Hemmung der Zellproliferation durch toxische Metaboliten (58) werden durch die erfolgreiche Nierentransplantation beseitigt. Störungen der Proteinsynthese wurden bei den untersuchten Patienten nicht beobachtet. Mit Ausnahme eines Patienten mit nephrotischen Syndrom war zum Nachun-

tersuchungszeitpunkt keine Hypo- bzw. Dysproteinämie nachweisbar.

5.4. Renale Osteopathie

5.4.1. Renale Osteopathie vor TPL

Bei allen untersuchten Patienten bestand zum TPL-Zeitpunkt histomorphologisch eine renale Osteopathie. Dies stimmt mit den Ergebnissen zahlreicher Autoren überein, nach denen im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz nahezu immer die histologischen Kriterien einer renalen Osteopathie nachzuweisen sind (53,55,81,86,110, 148). Unter Zugrundelegung der Klassifikation nach Delling (44) waren 4 % dem Typ I, 32 % dem Typ II und 64 % dem Typ III zuzuordnen. Eine nahezu gleiche prozentuale Verteilung fand Delling bei einem Krankengut von 848 HD-Patienten (44).

Obwohl 87 % der Patienten zum Zeitpunkt der TPL PTH-Werte (mid assay) über 1000 pg/ml aufwiesen, fand sich meist nur eine gering bis mäßig ausgeprägte Fibroosteoklasie. Kein Patient wies eine fortgeschrittene Fibroosteoklasie (Typ IIIc) auf. Daraus ist zu folgern, daß die Kumulation biologisch inaktiver PTH-Fragmente beim mid assay eine überhöhte PTH-Aktivität vortäuscht. Zwar war mit steigenden PTH-Werten zumeist eine vermehrte fibroosteoklastäre Aktivität nachweisbar,im Individualfall lassen die PTH-Werte jedoch nicht auf die histologischen Veränderungen schließen. Insgesamt bestätigte der Vergleich der PTH (mid assay)-Werte mit den histologischen Veränderungen die Ansicht von Sachse und Hehrmann (150), daß die PTH-Bestimmung allein keinen ausreichenden Parameter zur Einschätzung der renalen Osteopathie darstellt.

Das Ausmaß fibroosteoklastärer Veränderungen korrelierte nicht mit der Dialysedauer vor TPL. Neben dem Einfluß therapeutischer Maßnahmen ist anzunehmen, daß auch hier - wie bei den PTH-Werten - der **gesamten** Dauer und Progredienz der Nierenerkrankung eine größere Bedeutung zukommt.

5.4.2. Renale Osteopathie nach TPL

Bisher gibt es nur wenige Berichte über den histologischen Verlauf der renalen Osteopathie nach Nierentransplantation. Carrol (28) untersuchte 12 Patienten in einem Zeitraum von 9 - 12 Monaten nach TPL und fand bei der Hälfte der Patienten histologisch einen Rückgang der renalen Osteopathie. Auch Ellis und Peart (56) berichten über eine Rückbildung der Ostitis fibrosa nach TPL. Hampers (68) fand bei 38 Patienten (88 %) 3 - 60 Monate nach TPL Knochenveränderungen, wobei mehr als die Hälfte der Patienten eine Ostitis fibrosa aufwiesen. Huffer (75) untersuchte 35 verstorbene Patienten in einem Zeitraum bis 96 Monate nach TPL und fand bei allen Patienten histologische Veränderungen im Sinne einer renalen Osteopathie. Kleerekoper (85) veröffentlichte 1975 die ersten knochenhistologischen Untersuchungen bei Patienten mit guter TPL-Funktion (6 1/2 - 95 Monate nach TPL). Bei 39 Patienten fand er in 27 Fällen minimale Zeichen eines HPT am Knochen, 5 Patienten wiesen histologisch mäßige Zeichen eines HPT auf.

Bei der vorliegenden Untersuchung wiesen 28 Patienten (90 %) bei der Nachuntersuchung (9 - 17 Monate nach TPL) histologisch die Zeichen einer renalen Osteopathie auf (Typ I:0 Patienten, Typ II:9 Patienten = 29 %, Typ III:19 Patienten = 61 %). Bei 19 Patienten waren die Veränderungen gering, bei 9 Patienten mäßig ausgeprägt. Obwohl sich damit im Ausprägungsgrad der histologischen Veränderungen im Vergleich zur Histologie vor TPL kein wesentlicher Rückgang ausdrückt, waren im direkten mikroskopischen Vergleich der Biopsiepaare doch deutliche Unterschiede der hyperparathyroiden Aktivität zu erkennen. Die Howship'schen Lakunen waren deutlich abgeflacht, die Osteoidsäume schmaler, die osteoblastäre Aktivität geringer und auch die Zahl und Größe der Osteoklasten gegenüber der Voruntersuchung reduziert. Dieser Aktivitätsrückgang ist jedoch mit dem von uns angewandten relativ groben Raster (gering-mäßig-deutlich ausgeprägt) nur eingeschränkt zu erfassen. Eine eindeutige Dokumentation des Rückgangs der hyperparathyroiden Aktivität würde quantitative histomorphometrische Untersuchungsmethoden erfordern.

Dieser subjektive Eindruck des verminderten PTH-Einflusses nach Transplantation wurde auch durch die zwar noch deutlich erhöhten, insgesamt jedoch niedrigeren PTH-Serumwerte bestätigt. Während vor TPL noch 61 % der Patienten exzessiv hohe PTH mid assay-Spiegel (größer 2500 pg/ml) aufwiesen, waren es nach TPL lediglich 7 %. Sicher spielt hier die durch die verbesserte Nierenfunktion erhöhte Clearance von PTH-Fragmenten eine wesentliche Rolle. Die Möglichkeit zur Bestimmung des intakten PTH und damit zur exakteren Vergleichbarkeit der PTH-Werte vor und nach TPL war jedoch leider zum TPL-Zeitpunkt aus organisatorischen Gründen noch nicht gegeben. Erwähnenswert ist jedoch, daß auch die PTH-intakt-Werte keine eindeutige Korrelation zu den histologischen Veränderungen aufwiesen. Der PTH-intakt-Assay war zwar dem mid assay in dieser Beziehung eindeutig überlegen, sollte jedoch ebenfalls nicht als alleiniger Maßstab zur Beurteilung der renalen Osteopathie herangezogen werden.

5.5. Osteopenie

Die Entwicklung einer Osteoporose nach Nierentransplantation ist seit langem bekannt und wurde allgemein als Folge der Steroidmedikation angesehen (64,75,112). 1975 veröffentlichten Huffer et al. (75) Autopsieergebnisse bei Nierentransplantatempfängern, wobei 41 % der "longterm" Patienten (n=17, 6 - 96 Monate nach TPL) eine Reduktion der Knochenmasse aufwiesen. Huffer wies dabei ausdrücklich auf den zusätzlich zur Steroidmedikation deletären Einfluß der PTH-induzierten Knochenresorption hin, so daß nach Delling (44) wegen des verstärkten fibroosteoklastären Knochenumbaus eine Osteopenie und nicht eine Osteoporose (mit verminderter Umbauaktivität) vorliegt. Die Reduktion der Knochenmasse schreitet mit zunehmender TPL-Dauer fort (75) und kann je nach Untersuchungszeitpunkt bei bis zu 2/3 der Patienten gefunden werden (90). Der Einfluß der Steroidmedikation auf die Entwicklung einer Osteopenie nach TPL ist unumstritten (64,75, 112). Neben dem Einfluß der Steroidmedikation fanden Gottlieb et al. (64) bei radiologischer Diagnose einer " Osteoporose " nach TPL außerdem signifikante Korrelationen zu röntgenologisch vorbestehender Osteoporose, zur Anzahl der erhaltenen Steroidstoßbehandlungen und zum röntgenologischen Nachweis eines vor TPL bestehenden Hyperpara-

thyreoidismus. Nach Huffer (75) scheinen besonders Patienten mit schlechter Nierenfunktion zur Entwicklung einer Osteopenie zu neigen. Er nahm an, daß diese Patienten wegen Abstoßungskrisen höhere Steroiddosen erhalten haben.

Der Entwicklung der Osteopenie nach TPL kommt besondere klinische Bedeutung zu, da sie als wesentlicher Faktor für das Entstehen von aseptischen Knochennekrosen nach TPL angesehen wird, wobei möglicherweise aseptische Knochennekrosen auf Mikrofrakturen des osteopenischen Knochens zurückzuführen sind (112).

29 % (n=9) der von uns untersuchten Patienten wiesen histologisch eine Osteopenie auf. Der Nachweis einer Osteopenie bei nahezu einem Drittel der Patienten kam insofern überraschend, als vor TPL keiner der Patienten histologische Zeichen einer Osteopenie hatte und die durchschnittliche Cortisontagesdosis mit 12,0 mg Prednisolon/die unterhalb des allgemein anerkannten Schwellenwerts von 15 mg Prednisolon-Äquivalent (138) lag. Zwar hatte von unseren Patienten lediglich eine Patientin im Beobachtungszeitraum eine aseptische Knochennekrose (Hüftkopfnekrose II) entwickelt. Bei dieser Patientin war jedoch auch die Osteopenie neu aufgetreten, histologisch wies sie eine Osteoidose mit reduziertem Knochenumbau (Typ II a) auf.

Alle Patienten mit reduzierter Knochenmasse wiesen histologisch die Zeichen einer renalen Osteopathie entweder mit Osteoidose (Typ II a, 2 Patienten) oder mit kombinierter Osteoidose und Fibroosteoklasie (Typ III a/b) auf. Definitionsgemäß lag daher in keinem Fall eine Osteoporose, sondern immer eine Osteopenie vor. Die Patienten der Osteopeniegruppe hatten nahezu ausnahmslos (8 von 9 Patienten) erhöhte PTH-Werte in beiden Assays. Unter dem erhöhten PTH-Einfluß und damit erhöhter osteoklastärer Resorption scheint die Cortison-induzierte Hemmung der osteoblastären Knochenmatrixproduktion relativ rasch zur Entwicklung einer Osteopenie zu führen. Die Cortisontherapie der Patienten mit Osteopenie unterschied sich weder bezüglich der durchschnittlichen Dauer, der Tagesdosis noch der kumulativen Gesamtdosis signifikant von den anderen Patienten. Lediglich die häufigere Steroidstoßbehandlung in der Osteopeniegruppe war stati-

stisch signifikant ($p < 0,05$). Auch Gottlieb (64) berichtete über eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Steroidstöße und der Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose. Dieser Zusammenhang ist zwar pathophysiologisch schwer begründbar, da 1/3 der Patienten mit Osteopenie niemals Steroidstöße bekommen hatten. In Einzelfällen wurde jedoch über die Entwicklung einer aseptischen Knochennekrose nach einer einzigen Steroidstoßbehandlung berichtet (147,154).

Die sonstigen Parameter (Lebensalter, Dialysedauer vor TPL, PTH, Nierenfunktion, AP, Serum-Ca, Calciumausscheidung im Urin) zeigten keine signifikanten Unterschiede der Osteopeniegruppe gegenüber den übrigen Patienten. Auch die Therapie mit Azathioprin bzw. Cyclosporin A zeigt nach unseren Ergebnissen keinen Einfluß. Die pathophysiologisch begründbare Annahme, daß der nach TPL weiterbestehende HPT zusammen mit der Steroidmedikation zu einer quantitativen Reduktion der Knochenmasse führt, ließ sich statistisch nicht weiter untermauern.

Im Gegensatz dazu unterschied sich die Gruppe der Patienten, die nach TPL keine renale Osteopathie mehr aufwiesen, deutlicher von den übrigen Patienten: es handelt sich um jüngere Patienten (35,3 +/- 10,0 Jahre gegenüber 40,8 +/- 11,2 Jahre, $p > 0,05$),mit kürzerer Dialysedauer (32,3 +/- 26,6 Monate gegenüber 44,4 +/- 32,4 Monate, $p > 0,05$), die eine sehr gute Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 92,1 +/- 31,8 ml/min/1,73 qm gegenüber 56,3 +/- 29,7 ml/min/1,73 qm, $p < 0,05$) aufweisen. Aufgrund der geringen Gruppenstärke der Pat. ohne renale Osteopathie sind trotz signifikanter Unterschiede in einigen Parametern (Kreatinin,Kreatinin-Clearance,PTH-intakt,AP,PO_4,TRP%) klinisch relevante Folgerungen nur eingeschränkt möglich. Als Tendenz ist jedoch erkennbar, daß Pat. ohne renale Osteopathie eine sehr gute Nierenfunktion und eine normalisierte parathyroide Aktivität aufweisen. Daraus ist zu schließen, daß die renale Osteopathie nach TPL nur bei sehr guter TPL-Funktion ausheilt. Jüngeres Lebensalter und kürzere Dauer der Nierenerkrankung scheinen eine rasche Besserung der renalen Osteopathie zu fördern. Im übrigen zeigte sich die deutlich bessere Korrelation des intakten PTH-assays zu den histologischen Veränderungen besonders bei den Patienten ohne renale Osteopathie:

diese Patienten hatten ausnahmslos normale PTH-intakt-Spiegel, während die mid assay-PTH-Werte zwischen 166 pg/ml und 1131 pg/ml lagen. Das Fehlen eines HPT zeigte sich bei den Patienten ohne renale Osteopathie auch in der niedrigeren Aktivität der alkalischen Phosphatase ($p < 0,05$), dem niedrigeren Serumphosphat ($p < 0,05$) und der normalisierten TRP % ($p < 0,05$), während die übrigen Parameter (1,25-OH_2-Vit.D, Serum-Ca^{++}, Calciumausscheidung im Urin, Phosphorausscheidung im Urin, cAMP) keine signifikanten Unterschiede gegenüber den übrigen Patienten zeigten. Der Vergleich der Patienten mit renaler Osteopathie Typ II bzw. Typ III ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten Parameter (Tabelle XIII).

Anhand der von uns ausgewerteten Parameter ist es zwar nicht gelungen, ein eindeutiges Risikoprofil der Patienten zu erstellen, die möglicherweise eine Osteopenie und damit eventuell aseptische Knochennekrosen und pathologische Frakturen entwickeln. Die Kombination von Steroidbehandlung und HPT stellt jedoch ein potentielles Risiko dar. Es ist daher zu fordern, daß Patienten mit langdauernder Nierenerkrankung und schlechter Transplantatfunktion frühzeitig parathyreoidektomiert werden.

5.6. Röntgenveränderungen

Über den radiologischen Verlauf der renalen Osteopathie nach Nieren-TPL sind die Ansichten kontrovers. Einige Autoren berichten über deutliche Besserung der renalen Osteopathie nach Nierentransplantation (2,64,68,79). Unsere Untersuchungen bestätigen dagegen die Ansicht von Griffiths et al. (65), daß die röntgenologischen Veränderungen im allgemeinen unverändert bestehen bleiben oder im Schweregrad noch zunehmen: Von den 25 Patienten, von denen vergleichbare Aufnahmen vorlagen, wiesen vor TPL 13 Patienten (52 %) röntgenologisch leichte bis deutliche Zeichen einer renalen Osteopathie auf. 12 Monate nach TPL waren ebenfalls bei 13 Patienten (52 %) praktisch unverändert Röntgenzeichen einer renalen Osteopathie erkennbar. Lediglich bei 3 Patienten hatte man den Eindruck einer zunehmenden Tendenz der Veränderungen. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß die unterschiedliche Qualität der Voraufnahmen, die von verschiedenen

Zentren angefertigt wurden, die Vergleichbarkeit zum Teil erheblich beeinträchtigte. Vor TPL bestand bei 2 Patienten röntgenologisch eine Osteoporose, nach TPL bei 3 Patienten. Eine eindeutige zunehmende Tendenz war bei den Gefäßverkalkungen zu verzeichnen, die vor TPL bei 10 Patienten (40 %), nach TPL bei 14 Patienten (56 %) erkennbar waren. Eine aseptische Knochennekrose (li Hüftkopf) trat bei einer Patientin auf. Diese Patientin hatte histologisch, jedoch nicht radiologisch, eine Osteopenie entwickelt. Der PTH-intakt-Wert war im Normbereich. Interessant erscheint dieser Fall jedoch insofern, als retrospektiv schon auf den Voraufnahmen vor TPL eine Strukturauflockerung des linken Hüftkopfes erkennbar war. Signifikante Korrelationen der radiologischen Zeichen einer renalen Osteopathie zu den PTH-Werten oder der Nierenfunktion bestanden nicht. Lediglich die AP-Werte der Osteopathiegruppe lagen über den Durchschnittswerten der Patienten ohne renale Osteopathie ($p < 0,05$). Bei kritischer Betrachtung der radiologischen Ergebnisse muß man sich der Ansicht von Hehrmann et al. (69) anschließen, daß röntgenologische Untersuchungen nichts über den Verlauf der renalen Osteopathie nach Transplantation aussagen. Die radiologische Verlaufskontrolle ist in der Aussagekraft histologischen Untersuchungen eindeutig unterlegen. Für das Erkennen der nach TPL häufigen aseptischen Knochennekrosen (90) sind jedoch radiologische Untersuchungen unentbehrlich.

5.7. Klinische Symptome

Die klinischen Symptome der renalen Osteopathie wurden anhand des von Schulz (156) zusammengestellten Symptomenkomplexes erfragt. Es ergab sich insgesamt nur ein leichtes, uncharakteristisches Beschwerdebild, das von bestehenden Begleitkrankheiten oft nicht sicher zu trennen war. Lediglich bei einer Patientin (aseptische Hüftkopfnekrose links) bestand eine klinisch eindrucksvolle Symptomatik. Auffällig war jedoch, daß mehr als ein Drittel (35 %) der Patienten über belastungsabhängige Kreuz- und Rückenschmerzen klagte. Von klinischer Relevanz dürften lediglich die insgesamt häufigeren Beschwerden der Osteopeniegruppe (67 %) sein. Weder bezüglich der Beschwerdehäufigkeit insgesamt noch der einzelnen Symptome ergaben sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Osteo-

penie sowie der Patienten mit renaler Osteopathie Typ II bzw. Typ III. Die Patienten ohne renale Osteopathie hatten keinerlei Beschwerden von seiten des Skelettsystems.

5.8. Schlußfolgerungen

Auch bei guter Transplantatfunktion besteht noch 1 Jahr nach Transplantation bei den meisten Patienten ein renaler regulativer Hyperparathyreoidismus mit den entsprechenden biochemischen und histologischen Veränderungen. Die Nebenschilddrüsenfunktion ist eng mit der TPL-Funktion verknüpft und nur bei Patienten mit exzellenter TPL-Funktion kann die renale Osteopathie innerhalb eines Jahres ausheilen, wobei der Einfluß des Lebensalters und der Dialysezeit zu berücksichtigen ist. Ca. 1/3 der Patienten scheint eine besondere Risikogruppe darzustellen: unter dem Einfluß des weiterbestehenden HPT und der Cortisonmedikation entwickeln sie rasch eine Osteopenie. Diese Osteopenie prädisponiert zur Entwicklung von Knochenkomplikationen wie aseptischen Knochennekrosen und pathologischen Frakturen. Diese Risikogruppe läßt sich nach den hier durchgeführten Untersuchungen und Laborparametern noch nicht näher definieren. Patienten mit langdauernder Nierenerkrankung, schlechter Transplantatfunktion, mehrfachen Abstoßungskrisen und hohem Steroidbedarf unterliegen einem besonderen Risiko und bedürfen sicherlich einer besonderen Überwachung.

Nach unseren Ergebnissen ist eine radiologische Verlaufskontrolle der renalen Osteopathie nach TPL ungeeignet. Die PTH-Bestimmung allein - wobei dem intakten PTH-Assay der Vorzug gegeben werden sollte - scheint nur für die individuelle Verlaufsbeobachtung aussagekräftig und genügt nicht zur Einschätzung der renalen Osteopathie bzw. eines renalen regulativen HPT nach TPL. Daher sollte bei gefährdeten Patienten eine histologische Verlaufskontrolle erfolgen. Da eine subtotale Parathyreoidektomie die Gefahr aseptischer Knochennekrosen zu vermindern scheint (80), sollte bei Patienten der definierten Risikogruppe frühzeitig die Indikation zu diesem Eingriff gestellt werden, wobei passagere Hypercalcämien innerhalb eines Jahres nach TPL allein kein hinreichender Grund für eine Parathyreoidektomie sind.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 31 nierentransplantierten Patienten wurden zum Transplantationszeitpunkt und nach 1 Jahr Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm entnommen. Parallel dazu wurden biochemische Parameter (u.a. PTH, Ca^{++}, PO_4, AP, Vit.D) und der röntgenologische Knochenstatus verglichen.

Bei allen Patienten bestand zum TPL-Zeitpunkt ein renaler Hyperparathyreoidismus (HPT) mit deutlich bis massiv erhöhten PTH-Werten und histologischen Kriterien einer renalen Osteopathie. Dies stimmt gut mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, daß im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz nahezu immer eine renale Osteopathie besteht (55,86,110, 148). Eine Fibroosteoklasie war in 68 % der Fälle nachweisbar, 32 % wiesen eine Osteoidose auf. Bei der Klassifikation nach Delling (44) ergab sich die üblicherweise bei Dialysepatienten gefundene prozentuale Verteilung (Typ I: 4 %, Typ II: 32 %, Typ III: 64 %). Obwohl 87 % der Patienten PTH-Werte (mid assay) über 1000 pg/ml aufwiesen, war die Fibroosteoklasie meist nur gering bis mäßig ausgeprägt, kein Patient wies eine fortgeschrittene Fibroosteoklasie (Typ III c nach Delling) auf. Zwar war mit steigenden PTH-Werten zumeist eine vermehrte fibroosteoklastäre Aktivität nachweisbar, eine eindeutige Beziehung zwischen PTH-Werten und histologischen Veränderungen war jedoch nicht herzustellen.

Zu erwarten wäre, daß durch die Restitution der Nierenfunktion nach erfolgreicher Nierentransplantation ein rascher Rückgang der hyperparathyroiden Aktivität eintritt und die histologischen Veränderungen verschwinden. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt i. Mittel 12 Monate nach TPL wiesen jedoch noch 90 % der Patienten trotz durchschnittlich befriedigender Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >50 ml/min/1,73 qm) histologisch eine renale Osteopathie auf (Typ I: 0 Pat.,Typ II: 9 Pat.= 29 %, Typ III = 19 Pat.= 61 %). Lediglich 3 Patienten hatten histologisch keine Zeichen einer renalen Osteopathie mehr. Insgesamt zeigte der Vergleich der Biopsiepaare eine deutlich verminderte hyperparathyroide Aktivität.

Dieser Eindruck des verminderten PTH-Einflusses wurde durch den Rückgang der PTH-Werte bestätigt. Vor TPL wiesen noch 61 % der Patienten exzessiv hohe PTH-Spiegel (größer 2500 pg/ml) auf, nach TPL noch lediglich 7 %. Insgesamt jedoch waren die PTH-Spiegel (mid assay) noch bei 80 % der Patienten erhöht. Daß es sich dabei nicht nur um die Kumulation inaktiver PTH-Fragmente bei eingeschränkter Nierenfunktion handelte, wurde durch die parallele Messung des intakten PTH bestätigt. In beiden Assays waren die Durchschnittswerte ca. um das Dreifache erhöht. Die hohe Korrelation beider PTH-Assays mit der Kreatinin-Clearance spricht für einen wesentlichen Einfluß der Nierenfunktion auf den PTH-Status.

Patienten mit exzessiv erhöhten PTH-Werten (größer 2500 pg/ml) wiesen auch bei der Nachuntersuchung in der Regel höhere PTH-Werte als die übrigen Patienten auf. Dies bestätigt die Ansicht von Parfitt (120), daß hyperplastische Nebenschilddrüsen nur eine langsame Rückbildungstendenz und eine erhöhte Basalsekretion aufweisen. Die durch die gleichzeitig bestehende Sollwertverstellung ("set point error") gestörte Ca^{++}-Homöostase führt zum Auftreten von Hypercalcämien, wie sie bei 16 % unserer Patienten im Nachuntersuchungszeitraum beobachtet wurden. Die Hypercalcämien waren zumeist passager und klinisch asymptomatisch. Nach 12 Monaten war lediglich bei 2 Patienten noch eine Hypercalcämie nachweisbar. Nur bei einem Patienten mußte wegen persistierender Hypercalcämie und Hypophosphatämie die Indikation zur Parathyreoidektomie gestellt werden.

Die renale Osteopathie zeigt nach TPL nur bei sehr guter Nierenfunktion eine Ausheilungstendenz. Die Patienten ohne renale Osteopathie hatten bei der Nachuntersuchung eine deutlich bessere Nierenfunktion als die übrigen Patienten. Sie waren jünger und hatten eine kürzere Dialysezeit vor TPL.

Der Vit.D-Metabolismus schien keinen wesentlichen Einfluß auf das Weiterbestehen des HPT zu haben. Lediglich 23 % der Patienten wiesen erniedrigte 1,25 -$(OH)_2$-Vit.D-Werte auf. Obwohl die durchschnittliche -über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelte- Cortisondosis mit 12,0 mg Prednisolon/die unterhalb des allgemein anerkannten Schwellenwertes von 15 mg Prednisolon-Äquivalent lag, entwickelten 29 % der Patienten histologisch die Zeichen einer Osteopenie mit deutlicher quantitativer Reduktion der Knochenmasse. Unter dem erhöhten PTH-Einfluß und damit erhöhter osteoklastärer Resorption scheint die cortisoninduzierte Hemmung der osteoblastären Knochenmatrixproduktion relativ rasch zur Entwicklung einer Osteopenie zu führen.

Die durchschnittliche Cortisondosis der Osteopeniegruppe unterschied sich nicht von den anderen Patienten. Wie bei Gottlieb (64) fand sich jedoch eine enge Korrelation zwischen der häufigeren Stereoidstoßbehandlung im Rahmen von Abstoßungskrisen und der Entwicklung einer Osteopenie. Der Osteopenie nach Transplantation kommt deshalb besondere Bedeutung zu, weil sie als pathogenetischer Faktor in der Entwicklung aseptischer Knochennekrosen angesehen wird (90,112). Auch bei der vorliegenden Untersuchung trat bei einer Patientin der Osteopeniegruppe eine aseptische Knochennekrose (li Hüftkopf) auf, während ansonsten keine klinisch manifesten Knochenkomplikationen zu beobachten waren.

Die radiologischen Untersuchungen des Knochenstatus ergaben keine wesentliche Erkenntnisse über den Verlauf der renalen Osteopathie nach Transplantation. 52 % der Patienten wiesen praktisch unverändert vor und nach TPL Röntgenkriterien einer renalen Osteopathie auf. Für die Früherkennung der Osteopenie ergab die Röntgenuntersuchung keine Hinweise. Bei kritischer Betrachtung muß man sich der Meinung von Hehrmann et al.(69) anschließen, daß röntgenologische Untersuchungen nach Transplantation nichts über den Verlauf der renalen Osteopathie aussagen.
Unsere Untersuchungen ergaben, daß auch bei guter Transplantatfunktion noch 1 Jahr nach TPL bei fast allen Patienten ein sekundärer HPT mit entsprechenden biochemischen und histologischen Veränderungen besteht. Ca. 1/3 der Patienten entwickelt unter dem Einfluß des

weiterbestehenden HPT und der Cortisonmedikation eine Osteopenie, die zur Entwicklung von aseptischen Knochennekrosen und pathologischen Frakturen prädisponiert. Obwohl sich diese Risikogruppe zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig definieren läßt, scheinen Patienten mit langdauernder Nierenerkrankung, schlechter Transplantatfunktion, mehrfachen Abstoßungskrisen und hohem Steroidbedarf im Hinblick auf eventuelle Knochenkomplikationen besonders gefährdet. Zur Überwachung dieser Patienten ist die radiologische Verlaufskontrolle unzureichend, und auch die PTH-Bestimmung allein genügt nicht zur Einschätzung der renalen Osteopathie. Bei gefährdeten Patienten sollte daher eine histologische Verlaufskontrolle erfolgen.

Therapeutische Maßnahmen zur Prophylaxe von Knochenkomplikationen nach TPL sollten darauf abzielen, die Entwicklung der Osteopenie zu verzögern. Durch routinemäßige Therapie mit Vit.D-Metaboliten und Calcium ist dies nicht zu erreichen (147). Neben der Wahl der niederstmöglichen Steroiddosis sollte daher bei ausgeprägtem HPT zur Verringerung des osteoklastären Knochenabbaus frühzeitig die Indikation zur Parathyreoidektomie gestellt werden. Insbesondere bei Patienten der definierten Risikogruppe scheint dieser Eingriff gerechtfertigt, da sich damit die Gefahr aseptischer Knochennekrosen vermindern läßt (80).

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, J.S., Sharma, O.P., Gacad, M.A., Singer, F.R. (1983):
Metabolism of 25-hydroxyvitamin D_3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis
J. Clin. Invest. 72, 1856 -1860

2. Alfrey, A.C., Jenkins, D., Groth, C.G., Schorr, W.S., Gecelter, L., Ogden, D.A. (1968):
Resolution of hyperparathyreoidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation
N. Engl. J. Med. 279: 1349 - 1356

3. Arnaud, C.D., Goldsmith, R.S., Bordier, P.J., Sizemore, G.W. (1974):
Influence of immunoheterogenety of circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassays of serum in man
Amer. J. Med. 56: 743 - 750

4. Atkinson M.J., Niepel, B., Jüppner, H., Butz, R., Cassaretto, M ., Zahn, H., Helvmann, R., Hesch, R.D. (1981):
Homologous radioimmunassay for human mid-regional parathyroid hormone
J. Endocrinol. Invest. 4: 363 - 366

5. Avioli, L.V. (1972):
Vitamin D, the kidney and calcium homeostasis
Kidney Int. 2: 241 - 246

6. Avioli, L.V., Teitelbaum, S.L. (1976):
The renal osteodystrophies, 1542 - 1580
in: Brenner, B.M., Rector, F.C.: The Kidney, vol. II
Saunders, Philadelphia

7. Barzel, U., Jowsey, J. (1969):
The effects of chronic acid and alkali administration on bone turnover in adult rats
Clin. Sci. 36: 517 - 521

8. Belsey, R.E., De Luca, H.F., Potts, J.T. (1974):
A rapid assay for 25-OH vitamin D_3 without preparative chromatography
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 1046 - 1051

9. Blunt, J.W., De Luca, H.F., Schnoes, H.K. (1968):
25-hydroxycholecalciferol: a biologically active metabolite of vitamin D_3
Biochemistry 7: 3317 - 3321

10. Bogin, E., Massry, S.G., Harary, J. (1981):
Effect of parathyroid hormone on rat heart cells
J. Clin. Invest. 67: 1215 - 1227

11. Bordier, P.J., Arnaud, C., Hawker, C., Tun Chot, S., Hioco, D. (1973 a):
Relationships between serum immunoreactive parathyroid hormone, osteoclastic and osteocytic bone resorptions and serum calcium in primary hyperparathyroidism and osteomalacia, 222 - 228
in: Frame, B., Parfitt, A.M., Duncan, H.: Clinical aspects of metabolic bone disease
Excerpta Medica, Amsterdam

12. Bordier, P.J., Tun Chot, S., Eastwood, J.B., Fournier, A., de Wardener, H.D. (1973 b):
Lack of histological evidence of vitamin D abnormality in bones of anephric patients
Clin. Sci. 44: 33 - 41

13. Bordier, P.J., Zingraff, J., Gueris, J., Jungers, O., Marie, P., Pechet, M., Rasmussen, H. (1978):
The effect of 1-alpha-(OH) D_3 and 1,25-$(OH)_2D_3$ on the bone in patients with renal osteodystrophy
Amer. J. Med. 64: 101 - 110

14. Bosnjakovic, S., Heuck, F. (1979):
Röntgenmorphologie der Periostregion bei Osteopathien
Radiologe 19: 307 - 316

15. Bosnjakovic-Büscher, S., Ellegast, H., Heuck, F. (1983):
Hormonale Osteopathien im Erwachsenenalter, 314 - 448
in: Diethelm, L., Heuck, F., Olsson, O., Struad, F.: Handbuch der med. Radiologie. Band V: Osteopathien
Springer, Berlin/Heidelberg/New York

16. Boyce, B.F., Elder, H.Y., Fell, G.S., Nicholson, W.A.P., Smith, G.D., Dempster, D.W., Gray, C.C., Boyle, I.T. (1981):
Quantitation and localisation of aluminium in human cancellous bone in renal osteodystrophy
Scanning Electron Microscopy 3: 329 - 337

17. Bradford, D.S., Morrow, C.E. Sutherland, D.E.R., Simmons, R.L., Najarian, J.S., Janes, P. (1983):
Osteonecrosis and total hip arthroplasty in renal transplant recipients
Transplant. Proc. vol. XV, 1: 1105 - 1106

18. Bricker, N.S., Slatopolsky, E., Reiss, E., Avioli, L.V. (1969):
Calcium, phosporus and bone in renal disease and transplantation
Arch. Intern. Med. 123: 543 - 553

19. Bricker, N.S. (1972):
On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the "trade-off" hypothesis
N. Engl J. Med. 286: 1093 - 1098

20. Briggs, W.A., Hampers, C.L., Merrill, J.P., Hager, E.B., Wilson, R.E.,Birtch, A.G., Murray, J.E. (1972):
Aseptic necrosis in the femur after renal transplantation
Am. J. Surg. 175:283 - 289

21. Brumbaugh, P.F., Haussler, D.H., Bursac, K.M., Haussler, M.R. (1974):
Filter assay for 1-alpha-, 25-dihydroxyvitamin D_3. Utilization of the hormone's target tissue chromatin receptor
Biochemistry 13: 4091 - 4097

22. Brunette, M.G., Chan, M., Ferriere, Ch., Roberts, K.D. (1978):
Site of 1,25 -$(OH)_2$ vitamin D_3 synthesis in the kidney
Nature 276: 287 - 289

23. Brunner, F.P., Brynger, H., Chantler, C., Donckerwolcke, R.A., Hathway, R.A., Jacobs, C., Selwood, N.H., Wing, A.J. (1978):
Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe
Proc. Dial. Transpl. Ass. 16: 4 - 73

24. Burkhardt, R. (1981):
Bone marrow histology, 49 - 86
in: Catovsky, D.: Methods in hematology. The leukemic cell
Churchill Livingstone, Edinburgh

25. Cann, C.E., Prussin, S.G., Gordon, G.S. (1979):
Aluminium uptake by the parathyroid glands
J.Clin. Endocrinol. Metabol. 49: 543 - 545

26. Canterbury, J.M., Lerman, S., Claflin, A.J., Henry, H., Norman, A., Reiss, E. (1978):
Inhibition of parathyroid hormone secretion by 25-hydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol in the dog
J. Clin. Invest. 61: 1375 - 1383

27. Caro, J.F., Besarab, A., Burke, J.F., Glennon, J.A. (1978):
A possible role for propranolol in the treatment of renal osteodystrophy
Lancet 2: 451 - 454

28. Caroll, R.N.P., Aung, T., Williams P.D., Shackman, R. (1969):
Osteodystrophy and renal substitution
Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. VI: 276 - 281

29. Castleman, B., Scully, R.E., McNeely, B. (1974):
Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 13/1974
N. Engl. J. Med. 4: 793 - 799

30. Cerilli, J., Limbert, J.G., Ferris, T.E., Tzagournis, M. (1973):
Subtotal parathyreoidectomie for tertiary hyperparathyreoidism thirty-two months after renal transplantation
Am. J. Surg. 125: 636 - 638

31. Chatterjee, S.N., Friedler, R.M., Berne, T.V., Oldham, S.B., Singer, F.R., Massry, S.G. (1976):
Persistent hypercalcaemia after successful renal transplantation
Nephron 17: 1 - 7

32. Chen, T.C., Castillo, L., Korycka-Dahl, M., De Luca H.F. (1974):
Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine
J. Nutr. 104: 1056 - 1060

33. Christensen, M.S., Nielsen, H.E. (1977):
Parathyroid function after renal transplantation: interrelationships between renal function, serum-calcium and serum parathyroid hormone in normocalcaemic long-term survivors
Clin. Nephrol. 8: 472 - 476

34. Coburn, J.W., Brickman, A.S., Sherrard, D.J., Singer, F.R., Wong, E.G.C., Baylink, D.J., Norman, A.W. (1978):
Renal osteodystrophy and its relation to vitamin D: identification of a mineralizing defect in uremia unrelated to vitamin D, 27 - 33
in: Copp, D.H., Talmage, R.V.: Endocrinology of calcium metabolism
Excerpta Medica, Amsterdam

35. Cochran, M., Nordin, B.E.C. (1969):
Role of acidosis in renal osteomalacia
Br. Med. J. 2: 276 - 279

36. Connerty, H.V., Lan, H.S.C., Briggs, A.R. (1971):
Spectrophotometric determination of magnesium by use of methylthymol blue
Clin. Chem. 17: 661 - 662

37. Cournot-Witmer, G., Zingraff, J., Plachot, J.J., Escaig, F., Lefevre, R., Boumati, P., Bourdeau, A., Garabedian, M., Galle, P., Bourdon, R., Drueke, T., Balsan, S. (1981):
Aluminium localization in bone from hemodialyzed patients: Relationship to matrix mineralization.
Kidney Int. 20: 375 - 385

38. Cundy, T., Kanis, J.A., Heynen, G., Morris, P.J., Oliver, D.O. (1983):
Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation
Q. J. Med. 205: 67 - 78

39. David, D.S., Sakai, S., Brennan, B.L., Riggio, R.A., Cheigh, J., Stenzel, K.H., Rubin, A.L., Sherwood, L.M. (1973):
Hypercalcaemia after renal transplantation
N. Engl. J. Med. 289: 398 - 401

40. David, D.S. (1977):
Mineral and bone homeostasis in renal failure: Pathophysiology and management, 1 - 76
in: David, D.S.: Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis
Wiley, New York

41. Delling, G. (1972 a):
Über eine vereinfachte Methylacrylateinbettung für unentkalkte Knochenschnitte
Beitr. Path. 145: 100 - 105

42. Delling, G. (1972 b):
Quantitative Auswertung von Skelettveränderungen bei chron. Hämodialyse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 56: 436 - 438

43. Delling, G. (1975):
Endokrine Osteopathien. Morphologie, Histomorphometrie und Differentialdiagnose
Fischer, Stuttgart

44. Delling, G., Lühmann, H. (1979):
Morphologie und Histomorphometrie der renalen Osteopathie, 22 - 45
in: Hesch, R.D., Hehrmann, R.:Renale Osteopathie. Diagnostik, präventive und kurative Therapie
Thieme, Stuttgart

45. Delling, G., Schäfer, H.J., Krumme, H., Schulz, W. (1983):
Renale Osteopathie und Aluminium-Pathomorphologie
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 6: 207 - 213

46. De Luca, H.F. (1975):
The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D
Am. J. Med. 58: 39 - 46

47. De Luca, H.F. (1978 a):
24-hydroxylation of the vitamin D metabolites: its site and physiological significance in man, 447- 457
in: Proceedings VIIth International Congress of Nephrology
Karger, Basel

48. De Luca, H.F. (1978 b):
Vitamin D metabolism and function
Arch. Intern. Med. 138: 836 - 847

49. Dent, C.E., Winter, C.S. (1974):
Osteomalacia due to phosphate depletion from excessive aluminium hydroxide ingestion
Br. Med. J. 1: 551 - 552

50. Diaz-Buxo, J.A., (1975):
Effects of parathyroid hormone on renal function
Mayo Clin. Proc. 50: 537 - 540

51. Drueke, T. (1980):
Dialysis osteomalacia and aluminium intoxication
Nephron 26: 207 - 210

52. Eastwood, J.B., Stamp, T.C., Harris, E., de Wardener, H.E. (1976):
Vitamin D deficiency in the ostomalacia of chronic renal failure.
Lancet II: 1209 - 1211

53. Eastwood, J.B. (1982):
Quantitative bone histology in 38 patients with advanced renal failure
J. Clin. Path. 35: 125 - 134

54. Elliott, H.L., Dryburgh, F., Fell, G.S., Sabet, S., MacDougall, A.I. (1978):
Aluminium toxicity during regular haemodialysis
Br. Med. J. 1: 1101 - 1103

55. Ellis, H.A., Peart, K.M. (1973):
Azotaemic renal osteodystrophy:a quantitative study on iliac bone
J. Clin. Path. 26: 83 - 101

56. Ellis, H.A., Peart, K.M., Pierides, M. (1977):
Effect of renal transplantation on marrow mast cell hyperplasia of chronic renal failure
J. Clin. Path. 30: 960 - 965

57. Ellis, H.A., McCarthy, J.H., Herrington, J. (1979):
Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride:relationship to impaired bone mineralisation
J. Clin. Path. 32: 832 - 844

58. Essers, U. (1982):
Nephrogene Anämie, 407 - 412
in: Losse, H., Renner, E.: Klinische Nephrologie Bd. I
Thieme, Stuttgart

59. Fiore, C.E., Malatino, L.S., Tamburino, C., Lunetta, M., Heynen, G. (1981):
Cimetidine-induced PTH-variations in uraemic patients evaluated with the aid of antisera against the terminal carboxyl and amino groups of the hormone molecule
Horm. Metab. Res. 13: 642 - 645

60. Friis, T., Hahnemann, S., Weeke, E. (1968):
Serum calcium and serum phosphorous in uraemia during administration of sodium phytate and aluminium hydroxide
Acta med. scand. 183: 497 - 505

61. Fuss, M., de Backer, M. Brauman, J., Nus-Dewolf, N., Manderlier, T., Brauman H., Corvilain, J. (1976): Parathyroid hormone plasma level in untreated chronic renal failure and in hemodialyzed patients Nephron 17: 144 - 154

62. Garabedian, M., Tanaka, Y., Holick, M.F., De Luca, H.F. (1974): Response of intestinal transport and bone calcium mobilization to 1,25-dihydroxy-vitamin D_3 in thyroparathyroidectomized rats Endocrinology 25: 1022 - 1027

63. Geis, W.P., Popovtzer, M.M., Cormen, J.L., Hargrimson, C.G., Groth, C.G., Starzl, T.E. (1973): The diagnosis and treatment of hyperparathyreoidism after renal homotransplantation Surg. Gynecol. Obstet. 137: 997 - 1010

64. Gottlieb, M.N., Stephens, M.K., Lowrie, E.G., Griffiths, H.J., Kenzora, J., Strom, T.B., Lazarus, J.M., Tilney, N.L., Merrill, J.P. (1978): A longitudinal study of bone disease after successful renal transplantation Nephron 22: 239 - 248

65. Griffiths, H.J., Ennis, J.T., Bailey, G. (1974): Skeletal changes following renal transplantation Radiology 113: 621 - 626

66. Grimelius, L., Johannson, H., Lindquist, B., Wibbell, L. (1972): Tertiary hyperparathyroidism occuring during a renal transplantation programme:report and discussion of three cases J. Path. 108: 23 - 33

67. Habener, J.F. (1978): Responsiveness of neoplastic and hyperplastic parathyroid tissues to calcium in vitro J. Clin. Invest. 62: 436 - 450

68. Hampers, C.L., Katz, A.J., Wilson, R.E., Merill, J.P. (1969):
Calcium metabolism and osteodystrophy after renal transplantation
Arch. Intern. Med. 124: 282 - 291

69. Hehrmann, R., Tidow, G., Offner, G., Krohn, H.P., Hesch, R.D., Pichlmayr, R. (1980):
Plasma-Parathormon nach Nierentransplantation:ein empfindlicher Parameter zur Beurteilung der postoperativen Transplantatfunktion
Klin. Wschr. 58: 249 - 258

70. Henning, H.V. (1977):
Enterale Kalzium-Absorption und ^{47}Ca-Kinetik, 48 - 58
in: Feistle, K.: Knochenveränderungen bei Niereninsuffizienz.
Nephrologie in Klinik und Praxis, Bd. 4
Dustri, München-Deisenhofen

71. Herdmann, R.C., Michael, A.F., Vernier, R.L., Kelly, W.D., Good, R.A. (1966):
Renal function and phosphorus excretion after human renal homotransplantation
Lancet 15: 121 - 125

72. Hodsman, A.B., Sherrard, D.J., Wong, E.G., Brickman, A.S., Lee,D.B.N., Alfrey, A.C., Singer, F.R., Norman, A.W., Coburn, J.W. (1981):
Vitamin-D-resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism
Ann. Intern. Med. 94: 629 - 637

73. Hodsman, A.B., Sherrard, D.J., Alfrey, A.C., Ott, S., Brickman, A.S., Miller, N.L., Maloney, N.A., Coburn, J.W. (1982):
Bone aluminium and histomorphometric features of renal osteodystrophy
J. Clin. Endocrinol. Metab. 54: 539 - 545

74. Howard, G.A., Turner, R.T., Sherrard, D.J., Baylink, D.J. (1981):
Human bone cells in culture metabolize 25-hydroxy-vitamin D to 1,25-dihydroxy-vitamin D_3 and 24,25-dihydroxy-vitamin D_3
J. Biol. Chem. 256: 7738 - 7740

75. Huffer, W.E., Kuzela, D., Popovtzer, M.M., Starzl, T.E. (1975):
Metabolic bone disease in chronic renal failure. II.: Renal transplant patients
Am. J. Path. 78:385 - 397

76. Ihle, B., Buchanan, M., Stevens, B., Marshal, A., Plomley, R., d'Apice, A., Kincaid-Smith, P. (1982):
Aluminium associated bone disease: clinico-pathologic correlation
Am. J. Kidney Dis. 2: 255 - 263

77. Jacob, A., Lanier, D., Gavellas, G., Canterbury, J. (1980):
Cimetidine reverses uremic hyperparathyroidism, 212 - 218
in: Proceedings 4th international workshop on phosphate, Strasbourg, Juni 1979
Plenum Press, New York

78. Jamshidi, K., Swaim, W.R. (1971):
Bone marrow biopsy with unaltered architecture: a new biopsy device
J. Lab. Clin. Med. 77: 335 - 342

79. Johnson, J.W., Hattner, R.S., Hampers, C.L., Bernstein, D.S. Merrill, J.P., Sherwood, L.M. (1971 a):
Secondary hyperparathyreoidism in chronic renal failure
JAMA, 215: 478 - 480

80. Johnson, J.W., Wachmann, A., Katz, A.J., Bernstein, D.S., Hampers, C.L., Hattner, R.S., Wilson, R.E., Merrill, J.P. (1971 b):
The effect of subtotal parathyreoidectomy and renal transplantation on mineral balance and secondary hyperparathyreoidsm in chronic renal failure
Metabolism 20: 487 - 500

81. Jowsey, J., Kelly, P., Riggs, B.L., Bianco, A.L., Scholz, D.A., Gershon-Cohen, J. (1965):
Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporosis bone
J. Bone Jt. Surg. 47: 785 - 806

82. Kanis, J.A., Cundy, T., Bartlett, M., Smith, R., Heynen, G., Warner, G.T., Russell, R.G.G. (1978):
Is 24,25-dihydroxycholecalciferol a calcium regulating hormone in man
Br. Med. J. I: 1382 - 1386

83. Keck, E. (1984):
Vitamin D-Metabolismus - Klinische Implikationen
Akt. Endokr. Stoffw. 5: 12 -17

84. Kildeberg, P., Engel, K., Winters, R.W. (1969):
Balance of net acid in growing infants
Acta Paediatr. Scand. 58: 321 - 324

85. Kleerekoper, M., Ibels, L.S., Ingham, J.P., McCarthy, S.W. Mahony, J.F., Stewart, J.H., Posen, S. (1975):
Hyperparathyroidism after renal transplantation
Br. Med. J. 3: 680 - 682

86. Krempien, B., Ritz, E., Beck, U., Keilbach, H. (1972):
Osteopathy in maintenance hemodialysis
Virchows Arch. Path. Anat. 357: 257 - 274

87. Kurrle, E., Heimpel, B., Kubanek, B. (1978):
Aspiration und Nadelbiopsie am hinteren Beckenkamm. Eine einfache Technik der diagnostischen Knochenmarkentnahme
Med.Welt 29: 781 - 786

88. Lambert, P.W., Stern, P.H., Avioli, R.C., Brackett, N.C., Turner, R.T., Greene, A., Fu, I.Y., Bell, N.H. (1982):
Evidence of extrarenal production of 1-alpha-25 hydroxy-vitamin D
J. Clin. Invest. 69: 722 - 725

89. Leman, J. (1969):
Acidosis and calcium metabolism in chronic azotemic renal disease
Proc. 4. Intern. Congr. Nephrol., Stockholm 1969, 2: 153 - 155
Karger, Basel

90. Levine, E., Erken, E.H., Price, H.J., Meyers, A.M., Solomon, L. (1977):
Osteonecrosis following renal transplantation
Am. J. Roentgenol. 128: 985 - 991

91. Lin, S.H., Chu, H.I. (1943):
Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effect of dihydrotachysterol (AT 10) and iron
Medicine 22: 103 - 161

92. Lindall, A.W., Elting, J., Ells, J., Roos, B.A. (1983):
Estimation of biologically active intact parathyroid hormone in normal and hyperparathyroid sera by sequential N-terminal immunoextraction and midregion radioimmunoassay
J. Clin. Endo. Metab. 57: 1007 - 1014

93. Llach, F., Massry, S.G., Singer, F.R., Kurokawa, K., Kaye, J.H., Coburn, J.W. (1975):
Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism.
J. Clin. Endocrinol. 41: 339 - 345

94. Llach, F., Massry, S.G., Koffler, A., Malluche, H.H., Singer, F.R., Brickman, A.S., Kurokowa, K. (1977):
Secondary hyperparathyroidism in early renal failure: role of phosphate retention
Kidney Int. 12: 459 (abstract)

95. Lund, B., Clausen, E., Friedberg, M., Lund, B., Moszkowicz, M., Nielsen, S.P., Sorensen, O.H. (1980):
Serum 1,25-dihyroxycholecalciferol in anephric, haemodialyzed and kidney-transplanted patients
Nephron 25: 30 - 33

96. Malluche, H.H., Ritz, E., Lange, H.P., Schoeppe, W. (1976):
Changes of bone histology during maintenance hemodialysis at various levels of dialysate calcium concentration
Clin. Nephrol. 6: 440 - 447

97. Malluche, H.H., Smith, A.J., Abreo, K., Fangere, M.C. (1984):
The use of deferoxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure
N. Engl. J. Med. 311: 140 - 144

98. Maloney, N.A., Ott, S.M., Alfrey, A.C., Miller, N.L., Coburn, J.W., Sherrard, D.J. (1982):
Histological quantitation of aluminium in iliac bone from patients with renal failure
J. Lab. Clin. Med. 90: 206 - 216

99. Martin, H., Hruska, K., Greenwalt, A., Klahr, S., Slatopolsky, E. (1976):
Selective uptake of intact parathyroid hormone by the liver, differences between hepatic and renal uptake
J. Clin. Invest. 58: 781 - 789

100. Martin, K.J., Hruska, K.A., Freitag, J.J., Klahr, S., Slatopolsky, E. (1979):
The peripheral metabolism of parathyroid hormone
N. Engl. J. Med. 301: 1092 - 1098

101. Massry, S.G., Coburn, J.W., Kleeman, C.R. (1968):
Bone mineral metabolism and osteodystrophy in uremia
Amer. J. Clin. Nutr. 21: 457 - 466

102. Massry, S.G., Coburn, J.W., Lee, D.B.N., Jowsey, J., Kleemann, C.R. (1973):
Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: studies in 105 subjects
Ann. Intern. Med. 78: 357 - 364

103. Massry, S.G., Stein, R., Garty, J., Arieff, A.I., Norman, A.W., Coburn, J.W., Friedler, R.M. (1976):
Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone: role of 1,25 $(OH)_2D_3$
Kidney Int. 9: 467 - 474

104. McCarron, D.A., Muther, R.S., Lenfesty, B., Bennett, W.M. (1982):
Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size
Kidney Int. 22: 662 - 670

105. McIntosh, D.A., Peterson, E.W., McPhaul, J.J. (1966):
Autonomy of parathyroid function after homotransplantation
Ann. Intern. Med. 65: 900 - 907

106. Meema, H.E., Oreopoulos, D.G., Rabinovich, S., Husdan, H., Rapaport, A. (1974):
Periosteal new bone formation (periosteal neostosis) in renal osteodystrophy. Relationship to osteosclerosis, osteitis fibrosa and osteoid excess
Radiology 110: 513 - 522

107. Memmos, D.E., Williams, G.B., Eastwood, J.B., Gordon, E.M., Cochrane, C.L., Gower, P.E., Curtis, J.R., Phillips, M.E., Rainford, D.J., de Wardener, H.E. (1982):
The role of parathyroidektomie in the management of hyperparathyroidism in patients on maintenance haemodialysis and after renal transplantation
Nephron 30: 143 - 148

108. Mennes, P., Rosenbaum, R., Martin, K., Slatopolsky, E. (1978):
Hypomagnesaemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease
Ann. Int. Med. 88: 206 - 209

109. Meytes, D., Bogin, E., Ma, A., Dukes, P.P., Massry, S.G. (1981):
Effect of parathyroid hormone on erythropoesis
J. Clin. Invest. 67: 1263 - 1269

110. Nichols, G., Flanagan, B., van der Sluys, J. (1969):
Distorsion of bone cell metabolism in uremia and their cause
Arch. Int. Med. 124: 530 - 537

111. Nielsen, H.E., Melsen, F., Christensen, M.S. (1977 a):
Aseptic necrosis of bone following renal transplantation
Acta Med. Scand. 202: 27 - 32

112. Nielsen, H.E., Melsen, F., Christensen, M.S. (1977 b):
Bone lesions following renal transplantation
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 42: 127 - 129

113. Offermann, G., Dittmar, F. (1975):
Applications of the 25-(OH) D-assay in diagnosis and treatment of azotemic bone disease, 295 - 317
in: Norman, A.W., Schaefer, K., Grigoleit, H.G., v. Herrath, D., Ritz, E.: Vitamin D and problems related to uremic bone disease
de Gruyter, Berlin/New York

114. Olah, A.J. (1977):
Histomorphometrische Untersuchungen des gesunden Knochengewebes, 39 - 47
in: Schulz, W.: Knochenveränderungen bei Niereninsuffizienz
Dustri, München-Deisenhofen

115. O'Riordan, J.L.H., Adami, S., Sandler, L.M., Clemens, T.L., Fraher, L.J. (1982):
Clinical application of radioimmunoassays for vitamin D metabolites, 15 - 37
in: Norman, A.W., Schaefer, K., v. Herrath, D., Grigoleit, H.G.: Vitamin D. Chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. Proc. of the fifth workshop on Vitamin D
de Gruyter, Berlin/New York

116. Ott, S.M., Maloney, N.A., Coburn, J.W., Alfrey, A.C., Sherrard, D.J.(1982):
The prevalence of bone aluminium deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy.
N. Engl. J. Med. 307: 709 - 713

117. Pappenheimer, A.M., Wilens, S.L. (1935):
Enlargement of the parathyroid glands in renal disease
Am. J. Path. 11: 73 - 78

118. Parfitt, A.M. (1969):
Soft tissue calcification in uremia
Arch. Intern. Med. 124: 544 - 556

119. Parfitt, A.M. (1977):
Clinical and radiographic manifestations of renal osteodystrophy, 145 - 195
in: David, D.S.: Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis
Wiley, New York

120. Parfitt, A.M. (1982):
Hypercalcaemic hyperparathyroidism following renal transplantation: Differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland
Miner. Electrolyte Metab. 8: 92 - 112

121. Peacock, M., Heyburn, P.J., Aaron, J.E., Taylor, G.A., Brown, W.B., Speed, R. (1979):
The treatment of osteomalacia. Treated with 1-alpha-hydroxy- or 1,25-dihydroxy-vitamin D, 1177 - 1183
in: Norman, A.W.: Vitamin D. Basic research and its clinical application
de Gruyter, Berlin/New York

122. Pellegrino, E.D., Blitz, R.M. (1965):
The composition of human bone in uremia. Observations on the reservoir functions of bone and demonstration of a labile fraction of bone bicarbonate
Medicine 44: 397 - 418

123. Pieper, R., Alveryd, A., Lundgren, G., Collste, H., Magnusson, G., Svahn, T., Groth, C.G. (1977):
Secondary hyperparathyroidism and its sequelae in renal transplant recipients
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 42: 144 - 148

124. Pierides, A.M., Thein-Than, Cook, D.B. (1974):
Serum parathyroid hormone levels following renal transplantation: post transplant hypercalcaemia
Clin. Nephrol. 2: 136 - 142

125. Pierides, A.M., Simpson, W., Stainsby, D., Alvarez-Ude, F., Uldall, P.R. (1975):
Avascular necrosis of bone following renal transplantation
Q. J. Med. 94: 459 - 480

126. Pierides, A.M., Edwards, W.G., Cullum, U.X., McCall, J.T., Ellis, H.A. (1980):
Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness
Kidney Int. 18: 115 - 124

127. Platts, M.M., Goode, G.C., Hislop, J.S. (1977):
Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis
Br. Med. J. 2: 657 - 660

128. Pletka, P.G., Strom, T.B., Hampers, C.L., Griffiths, H., Wilson, R.E., Bernstein, D.S., Sherwood, L.M., Merrill, J.P. (1976):
Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients
Nephron : 17: 371 - 381

129. Puschett, J.B., Moranz, J., Kurnick, W.S. (1972):
Evidence for a direct action of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol on the renal transport of phosphate, sodium and calcium
J. Clin. Invest. 51: 373 - 385

130. Puschett, J.B., Beck, W.S., Jelonck, A., Fernandez, P.C. (1974):
Study of the renal tubular interactions of thyrocalcitonin, cyclic adenosine 3,-5'-monophosphate, 25-hydroxycholecalciferol, and calcium ion
J. Clin. Invest. 53: 756 - 767

131. Raisz, L.G., Niemann, J. (1969):
Effect of phosphate, calcium and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture
Endocrinology 85: 446 - 452

132. Raisz, L.G., Trummel, C.L. (1972):
1,25-dihydroxycholecalciferol: A potent stimulator of bone resorption in tissue culture
Science 175: 768 - 769

133. Rasmussen, H., Bordier, P. (1973):
The cellular basis of metabolic bone disease
N. Engl. J. Med. 289: 25 - 32

134. Reiss, E., Canterbury, J. M. (1971):
Genesis of hyperparathyreoidism
Am. J. Med. 50: 679 - 685

135. Relman, A.S. (1968):
The acidosis of renal disease
Am. J. Med. 44: 706 - 711

136. Resnick, D. (1978):
Abnormalities of bone and soft tissue following renal transplantation
Semin. Roentgenol. 13: 329 - 340

137. Rieden, K. (1984):
Röntgensymptome der renalen Osteopathie
Röntgen-Bl. 38: 335 - 339

138. Ringe, J.D. (1984):
Glukokortikoid-induzierte Osteoporose, 138 - 149
in: Fehm, H.,L., Graupe, K., Köbberling, G.: Glukokortikoide: Forschung und Therapie
perimed Fachbuch, Erlangen

139. Ritz, E., Andrassay, K., Krempien, B., Keller, U. (1972):
Knochenstoffwechsel bei metabolischer Azidose
Verh. Dtsch. Ges.Inn. Med. 114: 252 - 255

140. Ritz, E., Krempien, B., Prager, P., Brommer, J., Mehls, O. Andrassy, K. (1975):
Knochenveränderungen bei chron. Niereninsuffizienz
Med. Klin. 70: 1112 - 1124

141. Ritz, E., Malluche, H.H., Krempien, B., Mehls, O. (1977):
Bone histology in renal insufficiency, 197 - 235
in: David, D.S.: Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis
Wiley, New York

142. Ritz, E., Mehls, O., Krempien, B. (1979 a):
Metabolisme phosphocalcique et hemodialyse, 97 - 132
in: de Grünfeld, J.P.: Actualites Nephrologiques
Flammarion, Paris

143. Ritz, E., Kreusser, W., Boland, R., Bommer, J. (1979 b):
Vitamin D-Metabolismus bei Niereninsuffizienz - Störung eines endokrinen Regelkreises
Klin. Wschr. 57: 1953 - 1959

144. Ritz, E., Bommer, J., Kreusser, W. (1979 c):
Renale Osteodystrophie
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85: 299 - 304

145. Ritz, E., Bommer, J., Kreusser, W., Schmidt-Gayk, H. (1979 d):
Probleme der Pathogenese der renalen Osteopathie, 1 - 22
in: Hesch, R.D., Hehrmann, R.: Renale Osteopathie: Diagnostik, präventive und kurative Therapie; Symposion Hannover, Mai 1978
Thieme, Stuttgart

146. Ritz, E., Bommer, J. (1982):
Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels bei Niereninsuffizienz (inklusive renale Osteopathie), 393 - 407
in: Losse, H., Renner, E.: Klinische Nephrologie Bd.1
Thieme, Stuttgart

147. Ritz, E., Rieden, K. (1985):
Prophylaxe und Therapie osteologischer Komplikationen nach Nierentransplantation
Mitt. Klin. Nephrologie 14: 55 - 70

148. Robinson, R.A. (1969):
The ultrastructural appearence of bone cells and bone matrix in renal osteodystrophy
Arch. Int. Med. 124: 519 - 529

149. Rosenblatt, M. (1982):
The parathyroid hormone molecule: biological implications of structure
Adv. Exp. Med. Biol. 151: 521 - 534

150. Sachse, H.J., Hehrmann, R. (1984):
Serum-Parathormon bei terminaler Niereninsuffizienz: ein sinnvoller Parameter?
Akt. Endokr. Stoffw. 5: 180 - 186

151. Sarnsethsiri, P., Jawarski, Z.F., Shimuzu, A.G., Frost, H.M. (1969):
New bone formations and osteoid seam thickness
Arch. Path. 88: 49 - 53

152. Schneider, H. (1982):
Die Kinetik des Kalziumtransports bei Dialyse und Filtration, 119 - 133
in: Streicher, E., Schoeppe, W.: Die adäquate Dialyse
Springer, Berlin/Heidelberg/New York

153. Schneider, H. (1983):
Pathophysiologie der renalen Osteopathie, 306 - 314
in: Diethelm, L., Heuck, F., Olsson, O., Struad, F.: Handbuch der medizinischen Radiologie. Bd. V: Osteopathien
Springer , Berlin/Heidelberg/New York

154. Schneider, H. (1985):
persönliche Mitteilung

155. Schneider, W. (1982):
Neue technische und medizinische Aspekte des vollautomatischen hämatologischen Analysensystems H 6000
Medizintechnik 102: 107 - 110

156. Schulz, W. (1978):
Medikamentöse Therapie der renalen Osteopathie und Beeinflussung durch Dialysebehandlung, 79 - 102
in: Hesch, R.D., Hehrmann, R.: Renale Osteopathie
Thieme, Stuttgart

157. Schulz, W., Deuber, H.J., Weidig, F., Pöpperl, G., Delling, G. (1983):
Orale Therapie mit Aluminiumhydroxid bei Langzeitdialyse unter besonderer Berücksichtigung der renalen Osteopathie
Nieren- u. Hochdruckkrankheiten 12: 214 - 220

158. Schwartz, G.H., David, D.S., Riggio, R.R., Saville, P.D., Whitsell, J.C., Stenzel, K.H., Rubin, A.L. (1970):
Hypercalcaemia after renal transplantation
Am. J. Med. 49: 42 - 51

159. Shen, F., Baylink, D.J., Sherrard, D.J., Shen, L., Maloney, N.A., Wergedal, J.E. (1975):
Serum immunoreactive parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D in patients with uremic bone disease
J. Clin. Endocrinol. 40: 1009 - 1017

160. Sherwood, L.M., Hanley, D.A., Takatsuki, K., Birnbaumer, M.E., Schneider, A.B., Wells, S.R. (1978):
Regulation of parathyroid hormone secretion, 301 - 307
in: Copp, D.H., Talmage, R.V.: Endocrinology of calcium metabolism
Excerpta Medica, Amsterdam

161. Skinner, H.B., Harris, J. H., Cook, S.D., O'Neile, W.M. (1983):
Bilateral sequential tibial and fibular fatigue fractures associated with aluminium intoxication osteomalacia
J. Bone Jt. Surg. 65: 843 - 847

162. Slatopolsky, E., Caglar, S., Grodowska, L., Canterbury, J., Reiss, E., Bricker, N.S. (1972):
On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using " Proportionate reduction " of dietary phosphorous intake
Kidney Int. 2: 147 -151

163. Slatopolsky, E., Weerts, C., Thielen, J., Martin, K., Harter, H. (1983):
Marked suppression of secondary hyperparathyreoidism by intravenous 1,25-$(OH)_2D_3$ in uremic patients
VII. Intern. Conf. Calcium Regul. Hormones, 22 - 24 Oct. 1983, Kyoto, C 16 (abstract)

164. Stanbury, S.W. (1967):
Bony complications of renal disease, 665 - 714
in: Black, D.A.K.:Renal disease
Blackwell,Oxford

165. Stanbury, S.W. (1972):
Azotemic renal osteodystrophy
Clin. Endocrinol. Metab. 1: 267 - 305

166. Stanbury, S.W. (1973):
Renal osteodystrophy, 560 - 594
in: Frame, B., Parfitt, A.M., Duncan, H.: Clinical aspects of metabolic bone disease
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam

167. Steiner, A.L., Parker, Ch.W., Kipnis, D.M. (1972):
Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. I. Preparation of antibodies and iodinated cyclic uncleotides
J. Biol. Chem. 247: 1106 - 1113

168. Tanaka, Y., De Luca, H.F. (1971):
Bone mineral mobilization activity of 1,25- dihydroxy-cholecalciferol, a metabolite of vitamin D
Arch. Biochem.Biophys. 146: 574 - 578

169. Tanaka, Y., Halloran, B., Schmoes, H.K., De Luca, H.F. (1979):
In vitro production of 1,25-dihydroxy-vitamin D_3 by rat placenta tissue
Proc. Natl. Acad. Sci. 76: 5033 - 5035

170. Technicon (1979):
Product labeling Technicon SMAC System
Technical publication NA - 0306 - 10/revised November 1979
Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, New York

171. Tsai, H.C., Wong, R.G., Norman, A.W. (1972):
Studies on calciferol metabolism. IV. Subcellular localisation of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in intestinal mucosa and correlation with increased calcium transport
J. Biol. Chem. 247: 5511 - 5519

172. Turner, R.T., Howard, G., Puzas, J.E., Baylink, D.J., Knapp, D.R. (1983):
Calvarial cells synthesize 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D_3 from 25-hydroxyvitamin D_3
Biochemistry 22: 1073 - 1076

173. Verberckmoes, R., Bouillon, R. (1975):
Influence of Vit. D. treatment on serum levels of parathyroid hormone fragments in patients with chronic renal failure.
629 - 638
in: Norman, A.W., Schaefer, K., Grigoleit, H.G., v. Herrath, D., Ritz E.: Vitamin D and problems related to uremic bone disease
de Gruyter, Berlin/New York

174. Walker, G.S., Aaron, J.E., Peacock, M., Robinson, P.J.A., Davison, A.M. (1982):
Dialysate aluminium concentration and renal bone disease
Kidney Int. 21: 411 - 415

175. Ward, M.K., Ellis, H.A., Feest, T.G., Parkinson, I.S., Kerr, D.N.S., Herrington, J., Goode, G.L. (1978):
Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium
Lancet 1: 941 - 945

176. Ziegler, R. (1976):
Krankheiten der Nebenschilddrüsen, 98 - 122
in: Jores, A., Nowakowski, H.: Prakt. Endokrinologie u. Hormontherapie nichtendokriner Erkrankungen
Thieme, Stuttgart

- Abstract -

Michael Köber

Entwicklung der renalen Osteopathie nach Nierentransplantation

Bei 31 Pat. mit funktionierendem Nierentransplantat wurden zum TPL-Zeitpunkt und nach 1 Jahr (11,9 +/- 1,6 Mon.) Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm entnommen. Parallel dazu wurden biochemische Parameter (u.a. PTH, Ca^{++}, PO_4, AP, Vit.D) und der röntgenologische Knochenstatus verglichen. Zum Zeitpunkt der TPL wiesen alle Patienten einen ausgeprägten Hyperparathyreoidismus (HPT) mit erhöhten PTH-Werten sowie histologisch eine renale Osteopathie auf. Bei der Nachuntersuchung 1 Jahr nach TPL zeigte sich zwar ein deutlicher Rückgang der hyperparathyreoidalen Aktivität, bei 90 % der Pat. war jedoch histologisch weiterhin eine renale Osteopathie nachweisbar. Trotz durchschnittlich guter TPL-Funktion wiesen noch 80 % der Pat. erhöhte PTH-Werte auf.

29 % der Pat. (n=9) entwickelten unter dem Einfluß der Steroidmedikation und des weiterbestehenden HPT histologisch eine Osteopenie. Die Osteopeniegruppe unterschied sich in der durchschnittlichen Cortisontagesdosis nicht von den übrigen Patienten. Es fand sich jedoch eine enge Korrelation zwischen der häufigeren Steroidstoßbehandlung im Rahmen von Abstoßungskrisen und der Entwicklung einer Osteopenie. Die Röntgenuntersuchungen und Laborparameter ergaben keine Hinweise für die Früherkennung der Osteopenie. Die statistische Auswertung ließ erkennen, daß Pat. mit langdauernder Nierenerkrankung, schlechter Transplantatfunktion, mehrfachen Abstoßungskrisen und hohem Steroidbedarf im Hinblick auf eventuelle Knochenkomplikationen nach TPL eine besondere Risikogruppe darstellen. Wegen der Gefahr aseptischer Knochennekrosen ist bei diesen Pat. frühzeitig die Indikation zur Parathyreoidektomie zu stellen.

LEBENSLAUF

Name:	Michael Köber
Geburtsdatum/Ort:	30. März 1950 in Stuttgart-Bad Cannstatt
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbildung (Abschluß):	Abitur
Medizinstudium:	WS 72/73 - WS 77/78 Universität Tübingen SS 78 - WS 78/79 Praktisches Jahr (KKH Tuttlingen, Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg) Staatsexamen (3.Teil) : 8. Mai 1979 in Freiburg
Approbation als Arzt:	14. Mai 1979
Facharztausbildung:	15. Mai 1979 - 15. Mai 1985 Zentrum für Innere Medizin, Katharinenhospital Stuttgart Anschließend Übernahme in die Abteilung für Nieren- und Hochdruck-krankheiten (Ärztl. Direktor: Dr. E. Streicher)